

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C12N 15/11**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/00152**

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER, Philipp** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(74) Anwalt: **GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49a, 91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **RIBOPHARMA AG** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

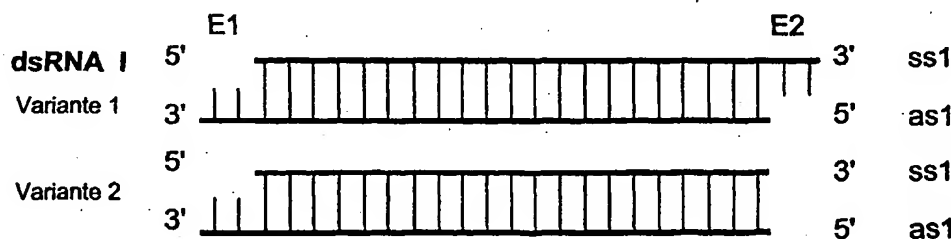
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KREUTZER, Roland** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS**



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WQ 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

15

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

20

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

25

30

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

35

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- 5 Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 15 Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fig. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- 35 Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNA II weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

10

Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

20

25

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

30

35

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

- 5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von $0,3 \times 10^5$ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

- Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

35

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden er-
25 möglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-
15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde ex vivo in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den An-
15 sätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti®-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris,
25 pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peglab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei 12.000xg für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, 12.000xg, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.

10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, 15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt 25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all 30 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.
- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFP)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke
10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
15 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
20 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
25 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit
30

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Allroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-

5 dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei

10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeits-

15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-

25 dest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammonium-

30 persulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168 SQ169	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' (B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	2-19-2
ES-8	SQ170 SQ171	(A) 5'- AAGUUAUUUUUCCCGUCGCUAU -3' (B) 3'- CAAUUUUUAGGGCAGCGAUAGU -5'	2 ⁵ -19-2 ⁵
ES2A/ ES5B	SQ172 SQ173	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' (B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	0-22-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1) :

Versuchsprotokoll:

Der in vitro Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/ K2B	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10⁵ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen,
10 Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei
15 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-
20 minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4-
25 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran gebロットet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

- Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal deversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.
- Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.
- Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.
- Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.
- Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.
- Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maelhama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-IIIA non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

- Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.
- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.
- 10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.
- 15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.
- 20 Lämmlli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.
- Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.
- 30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caeno-*
10 *rhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic
20 stic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

- Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.
- 5
Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS*
Lett. 479, 79-82.
- 10
Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.
- Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.
- 20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in *Cell Biology* 10: 251-337.
- Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-
als of Oncology* 8: 1197-1206.
- Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101, 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:
 - 5 Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,
 - 10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,
 - 15 und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.
 - 25 4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.
- 30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.
- 25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20 16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

20

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

30

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30

33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
15 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
- 5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
- 15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
25 sidartigen Gebildes gewandt ist.
76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
30
77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

30

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 -

15 173 verwendet wird.

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

25 95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder

30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.
- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.
- 10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.
- 20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.
- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.
- 30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabrei-
chungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-
nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmö-
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
30 ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psora-
10 len.

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
- 20 158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
- 25 159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
- 30 160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
- 5
199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
- 10
200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
- 15
201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,
- 20
- wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,
- und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
- 25
- einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,
- und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.
- 30.
202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
20 ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
25 die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

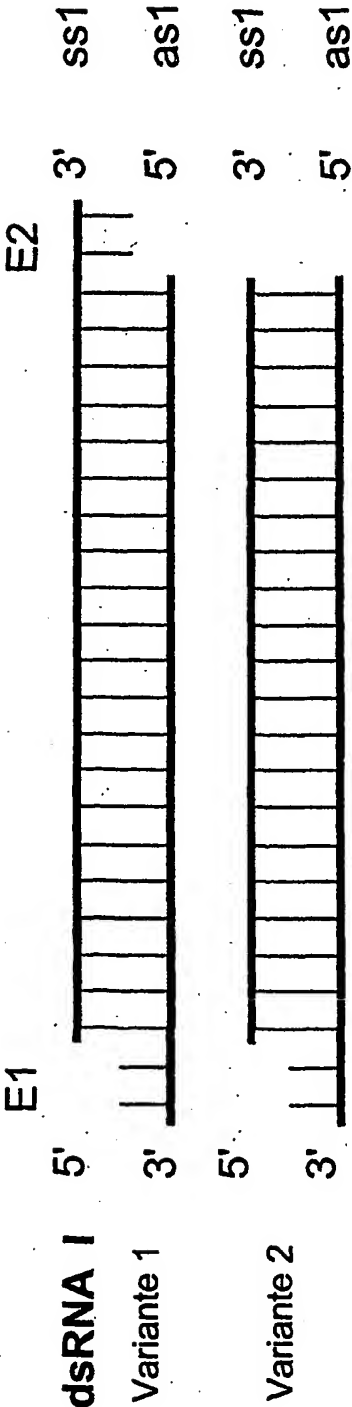


Fig. 1a

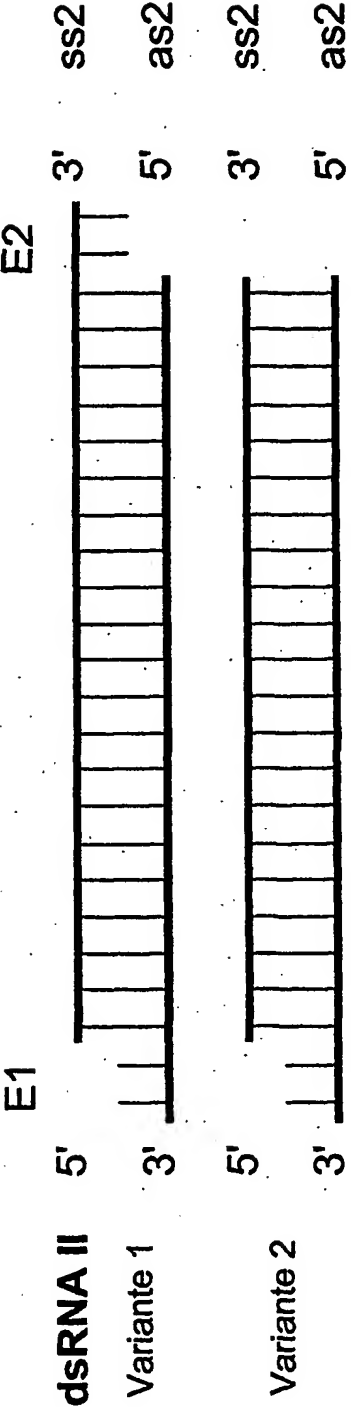


Fig. 1b

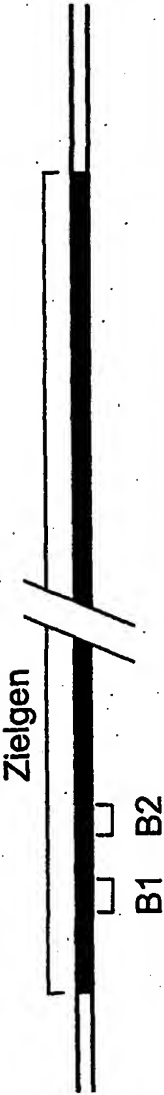


Fig. 2

2/20

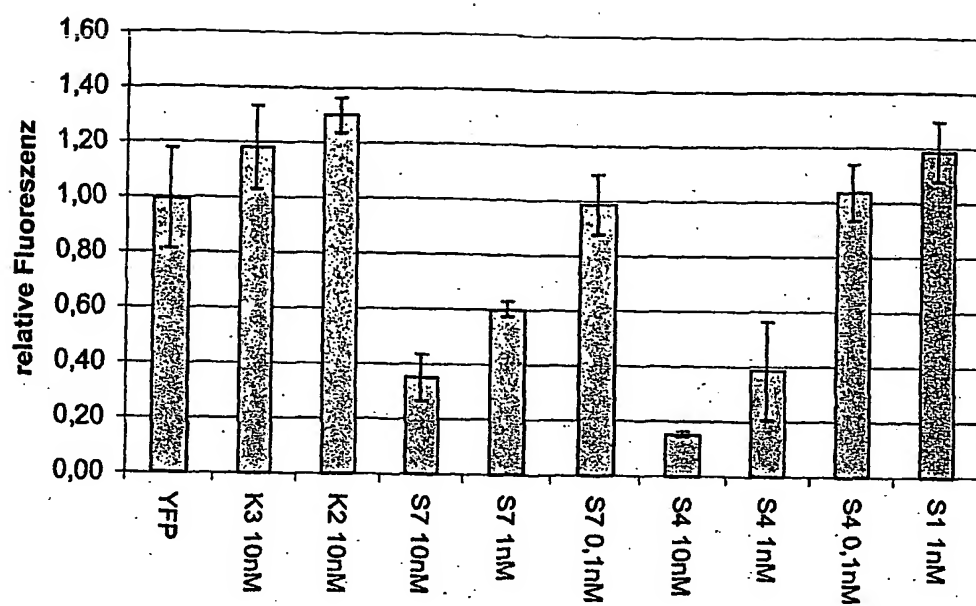


Fig. 3

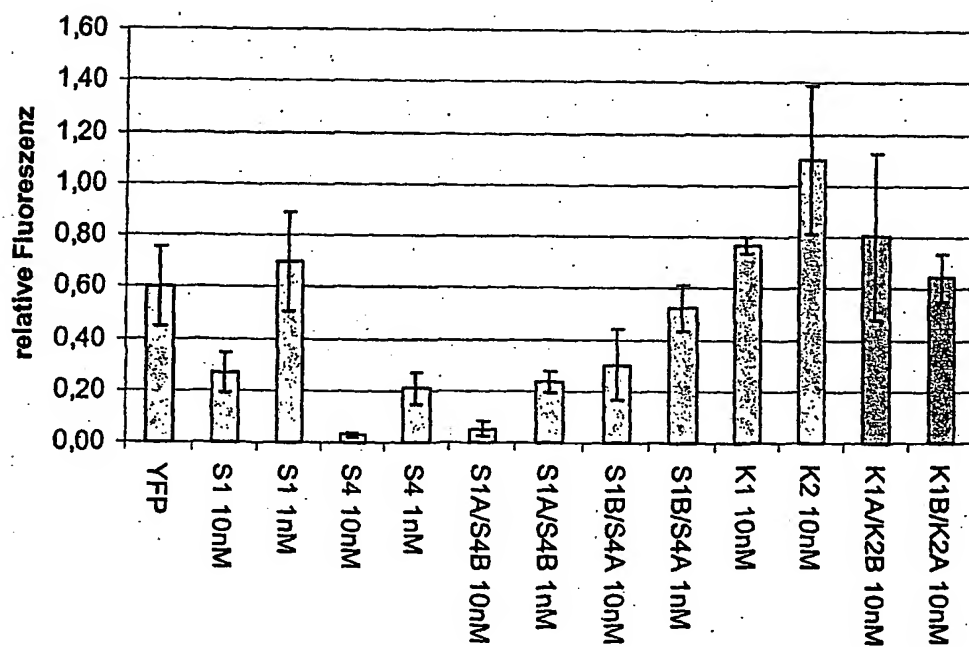


Fig. 4

3/20

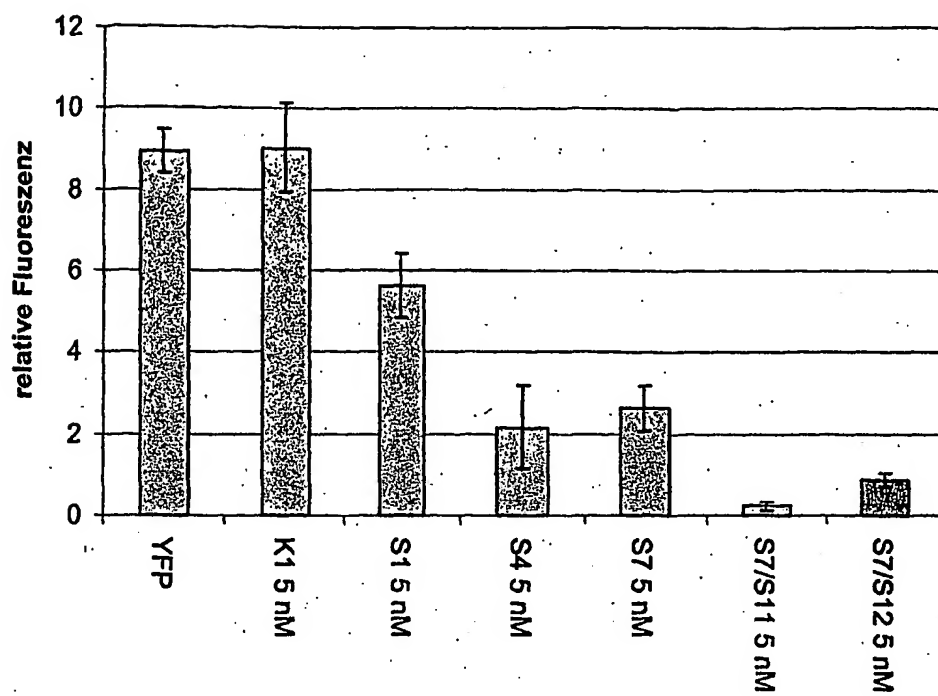


Fig. 5

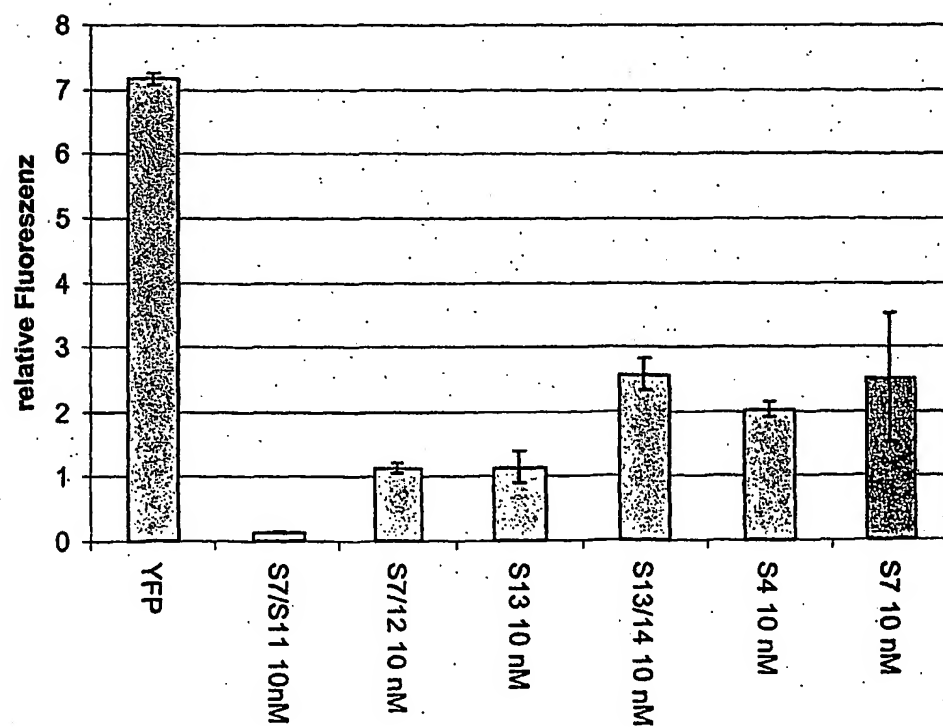


Fig. 6

4/20

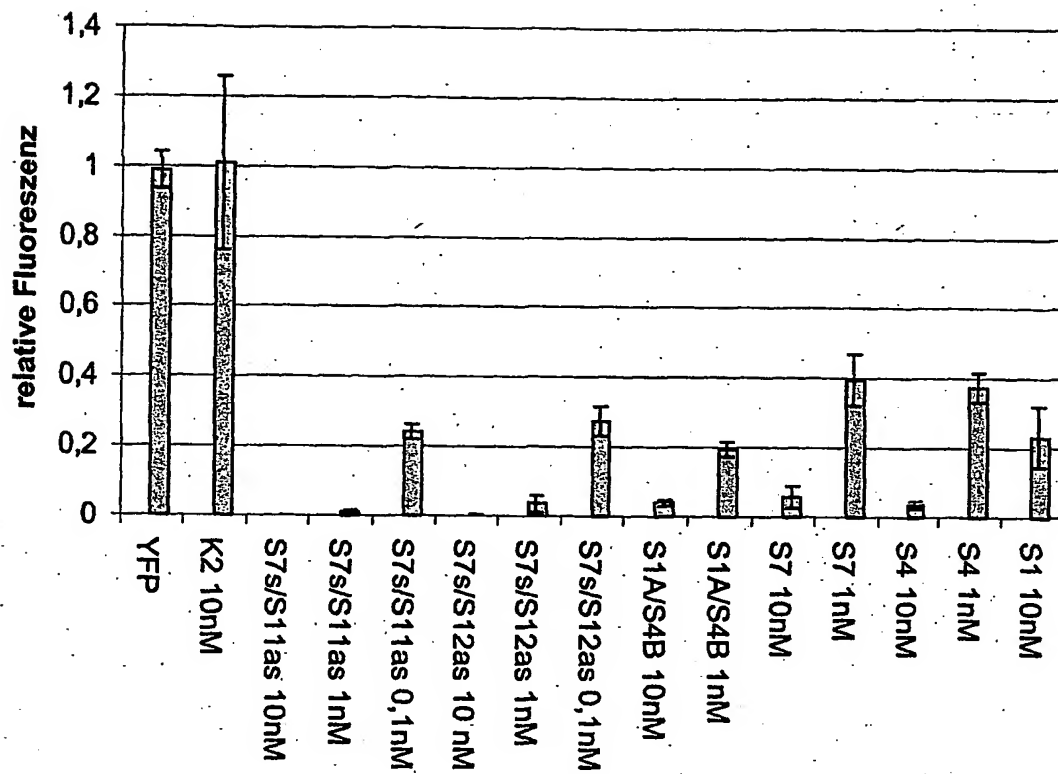


Fig. 7

5/20

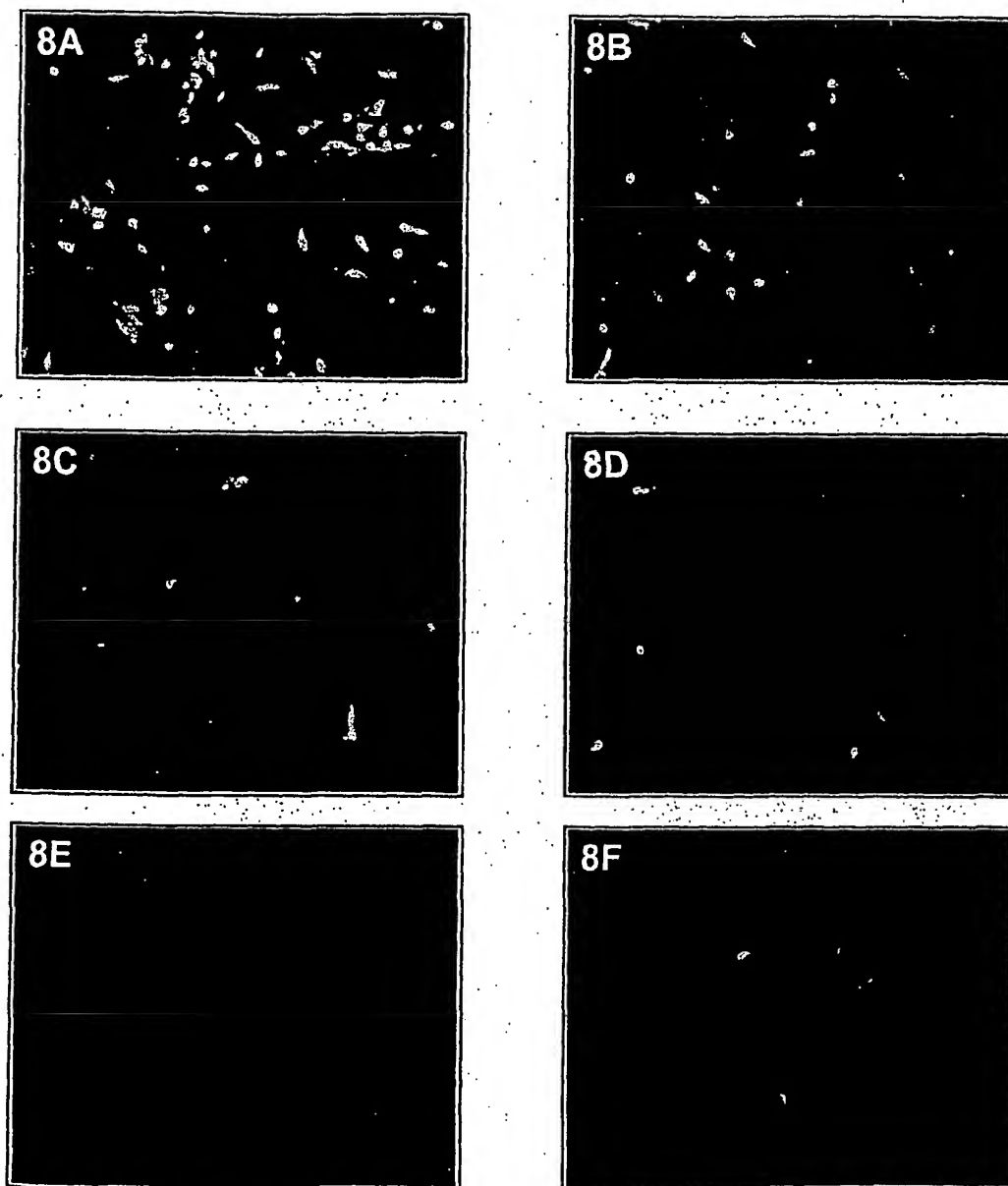


Fig. 8

6/20

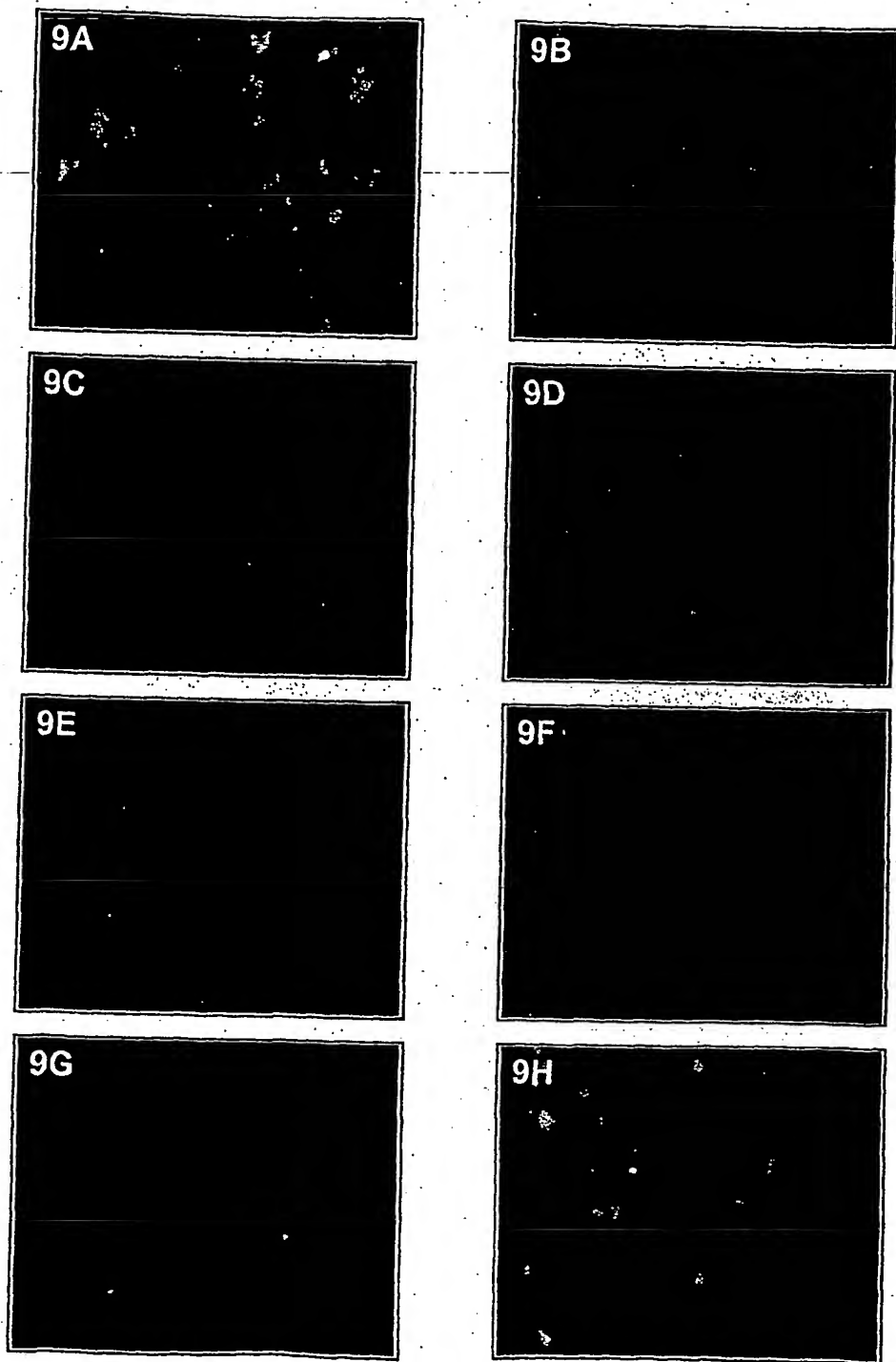


Fig. 9

7/20

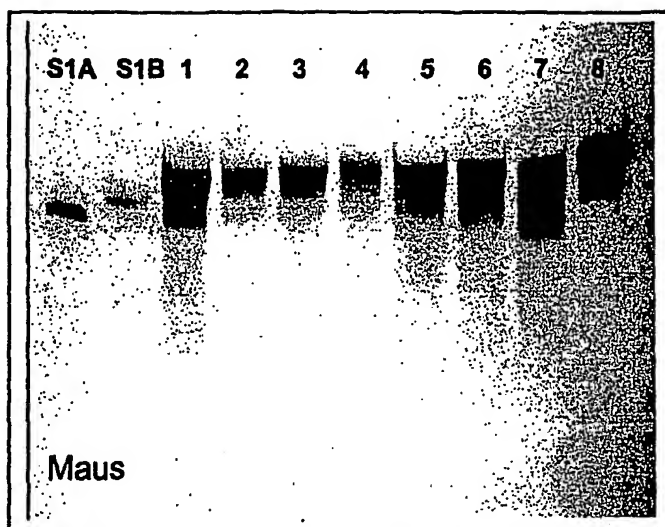


Fig. 10

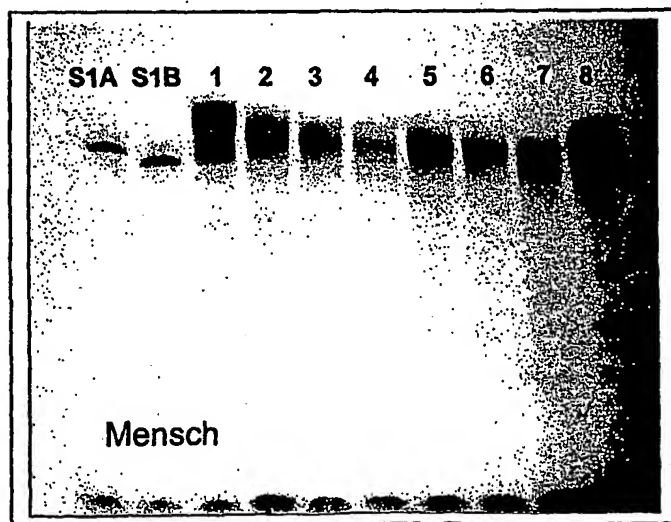


Fig. 11

8/20

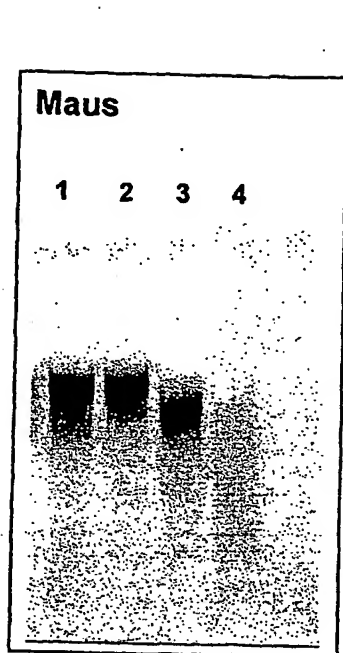


Fig. 12

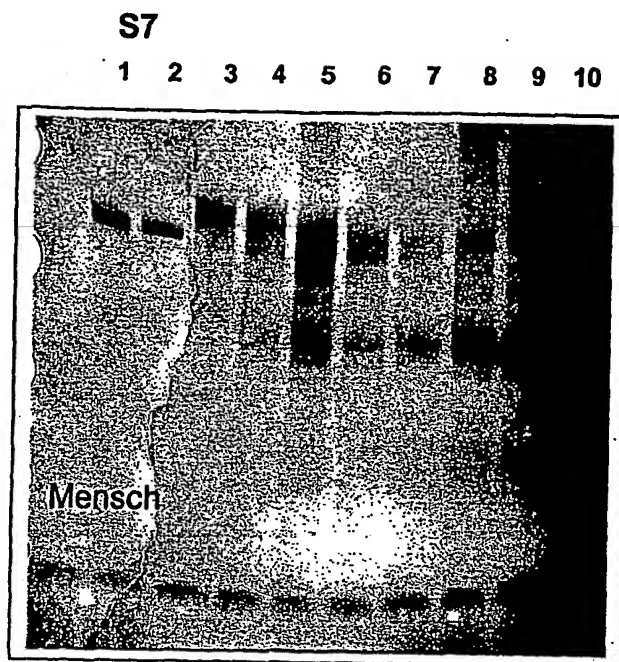


Fig. 13

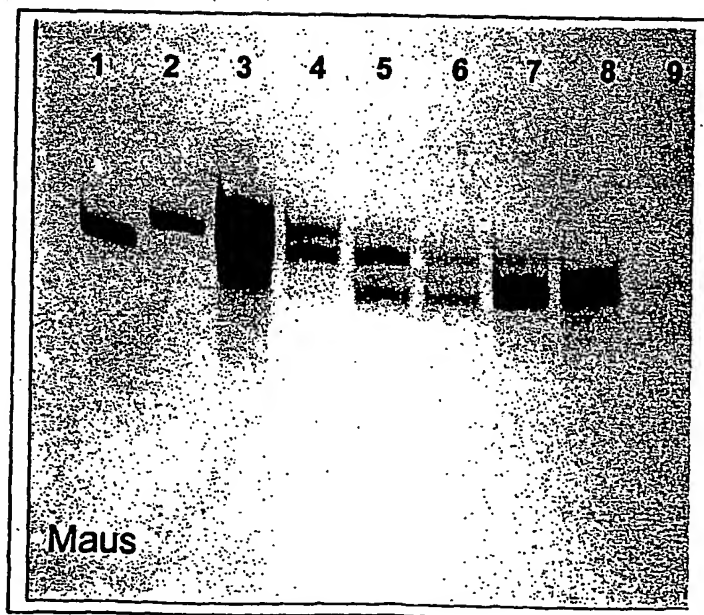


Fig. 14

9/20

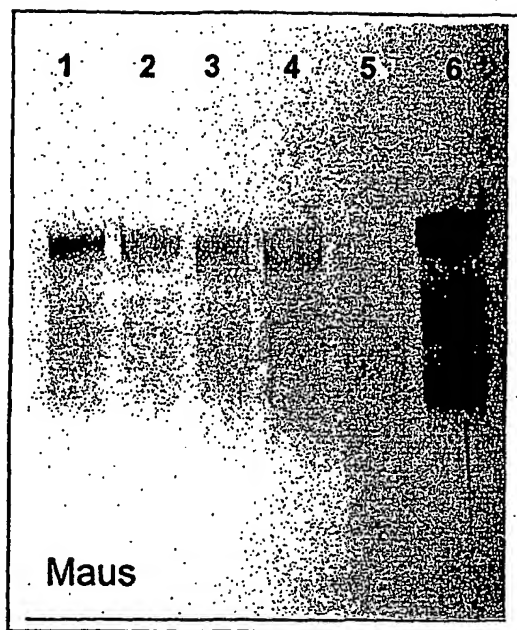


Fig. 15

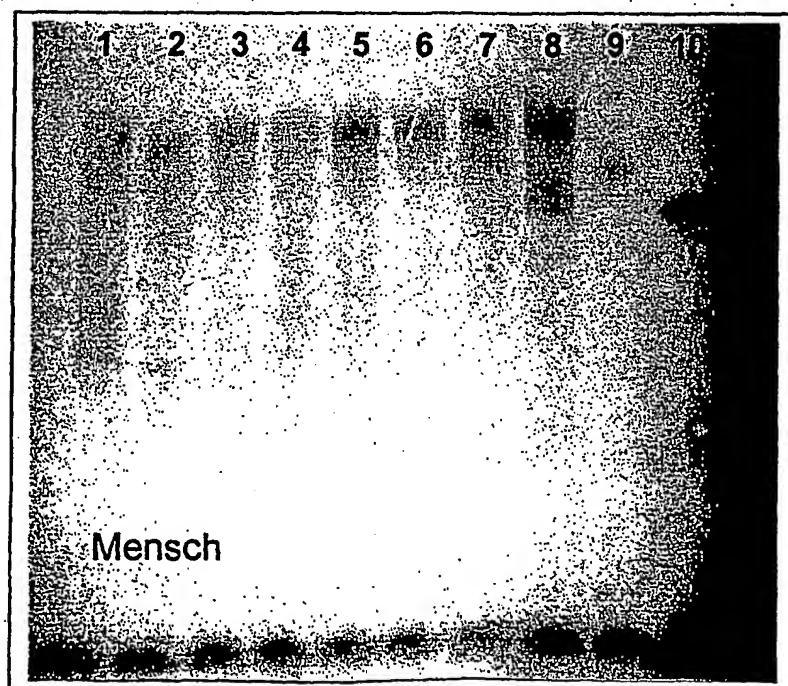


Fig. 16

10/20

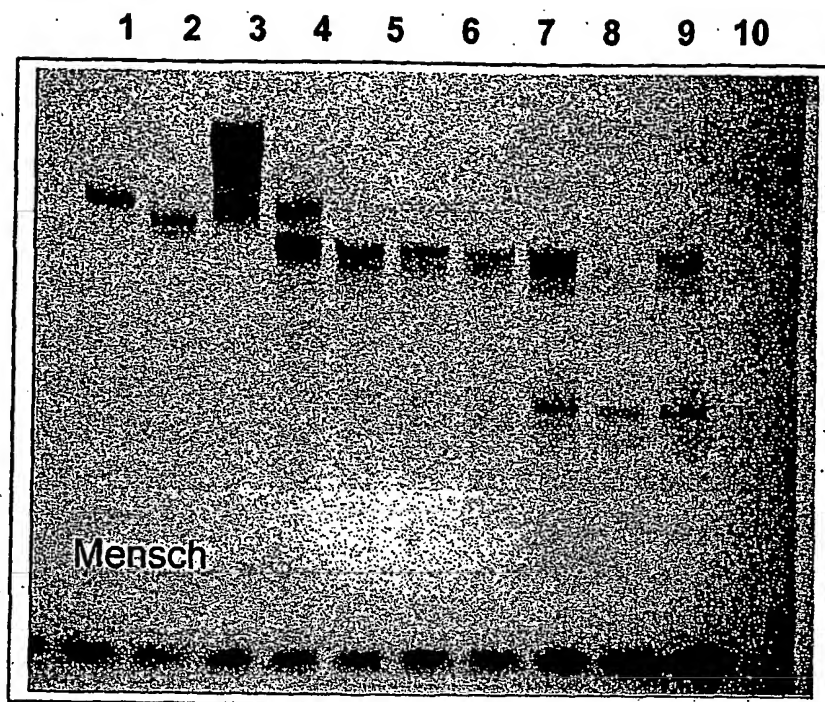


Fig. 17

11/20

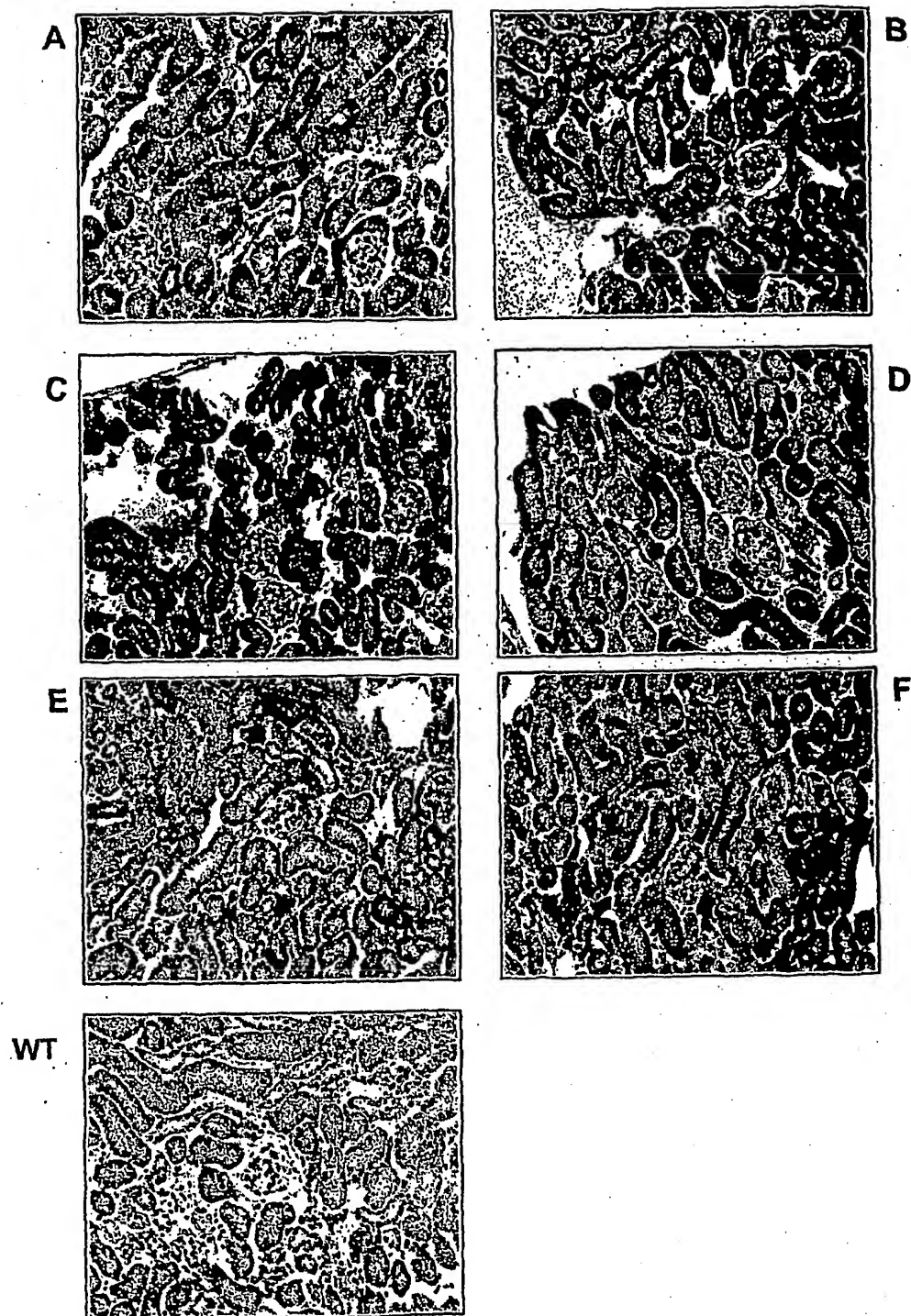


Fig. 18

12/20

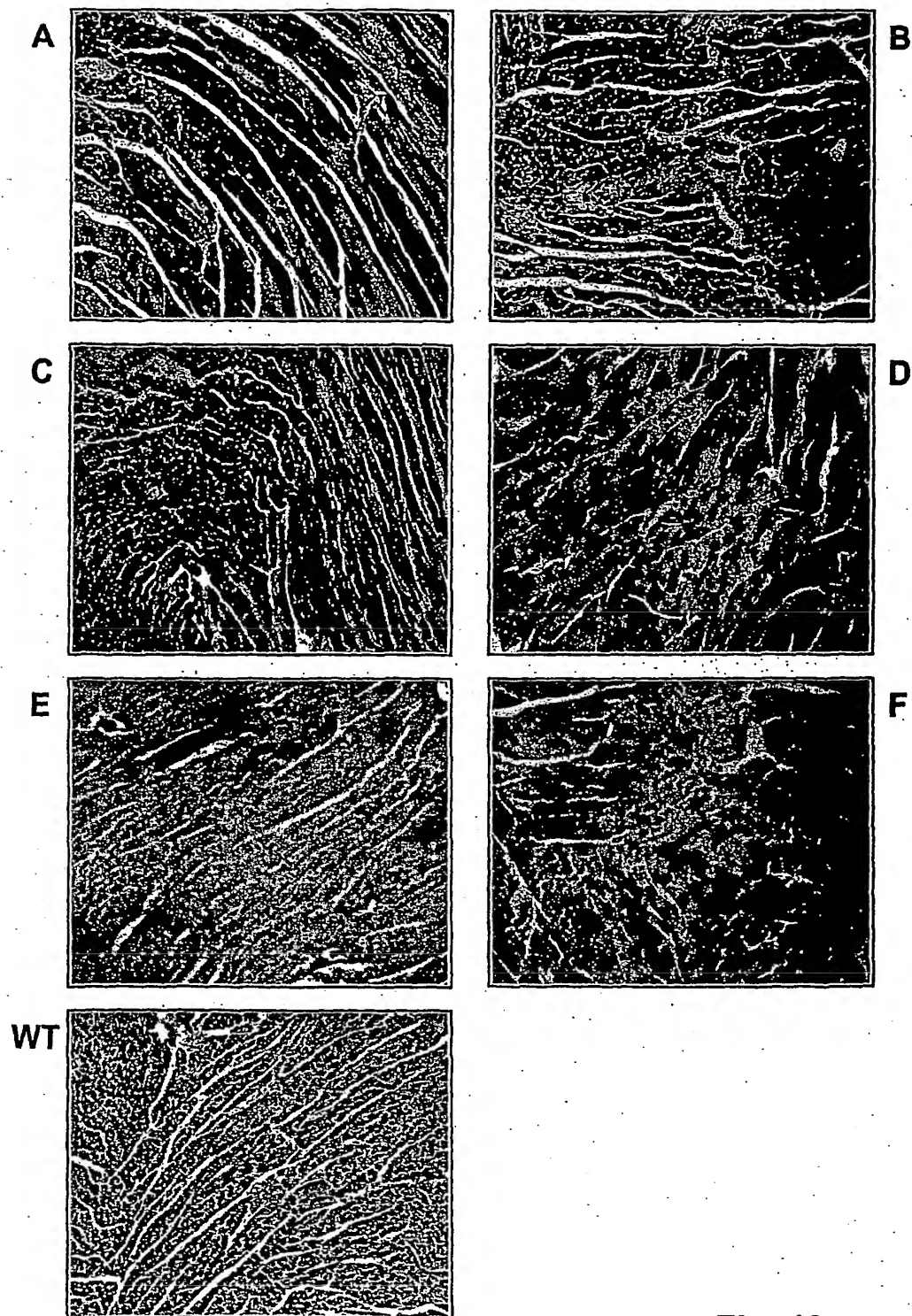


Fig. 19

13/20

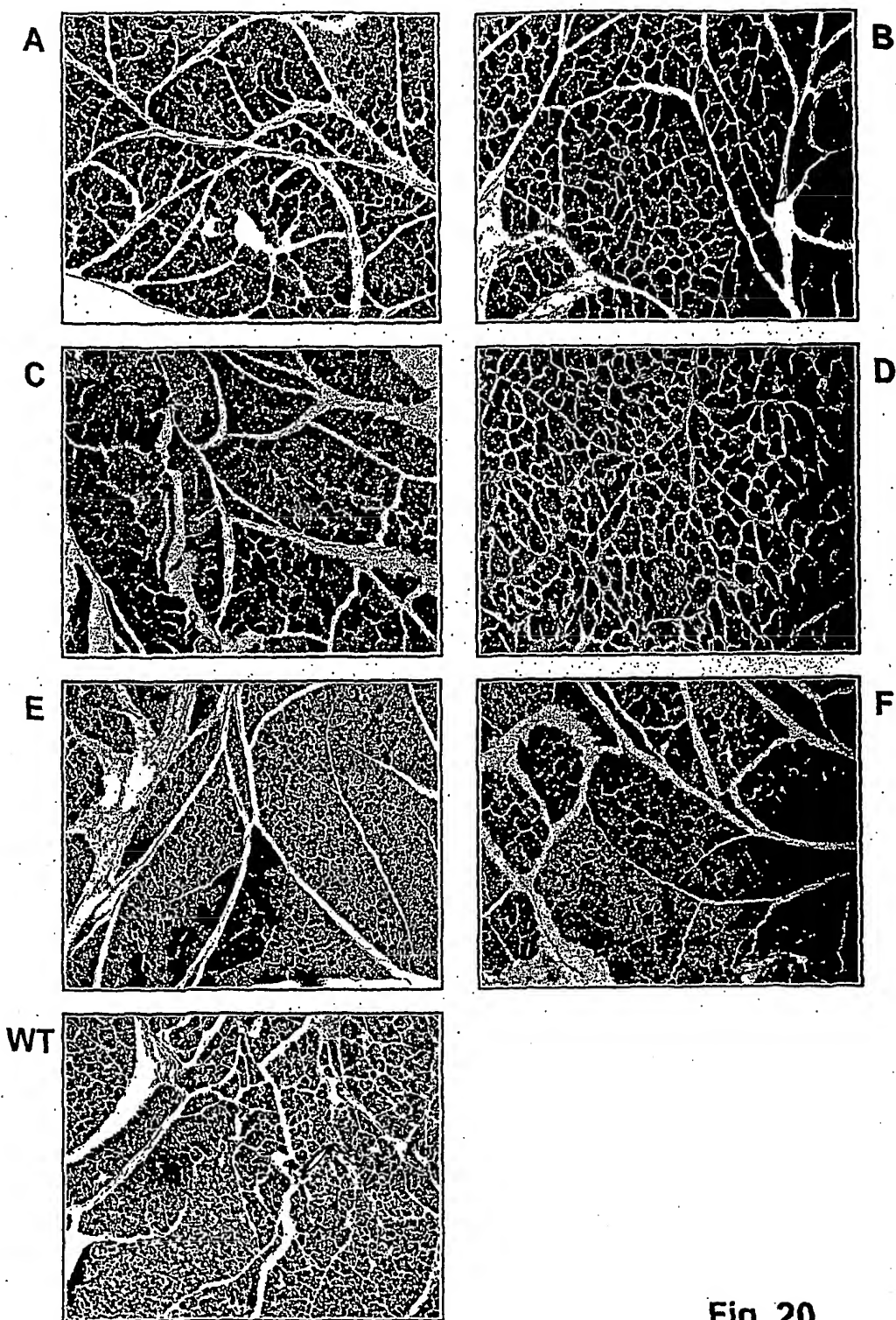


Fig. 20

14/20

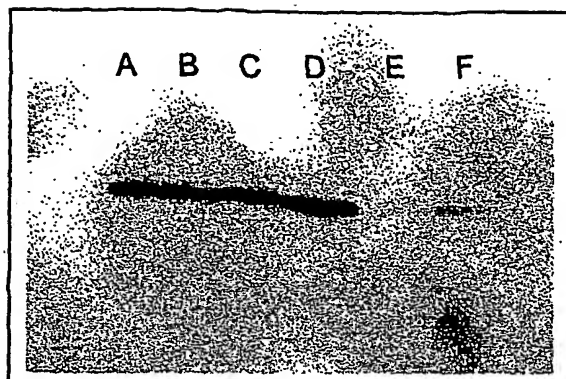


Fig. 21

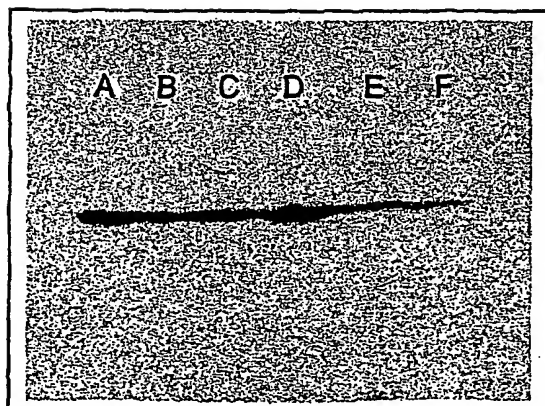


Fig. 22

15/20

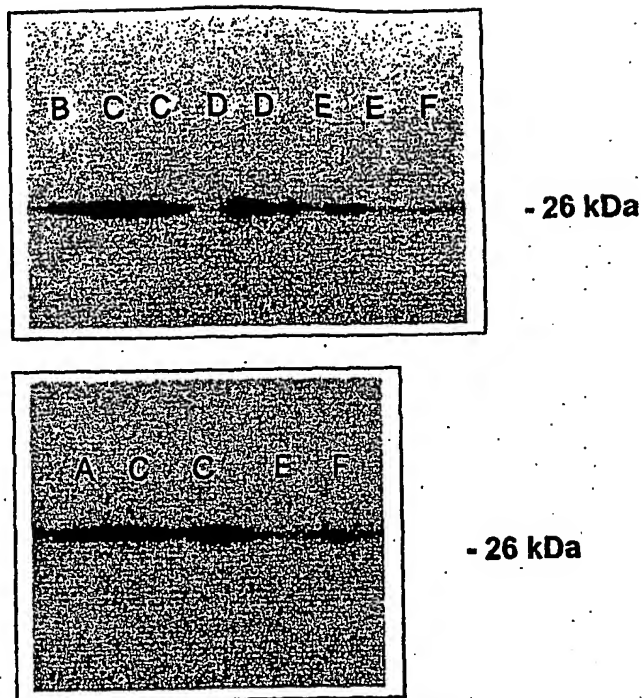


Fig. 23

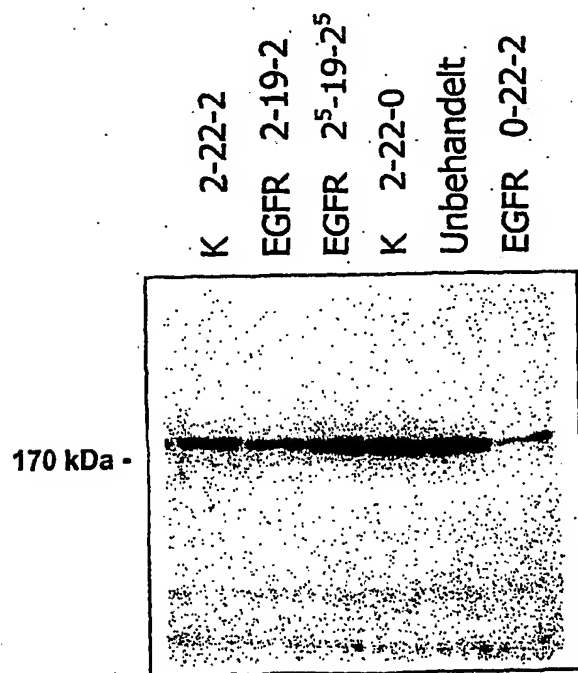


Fig. 24

16/20

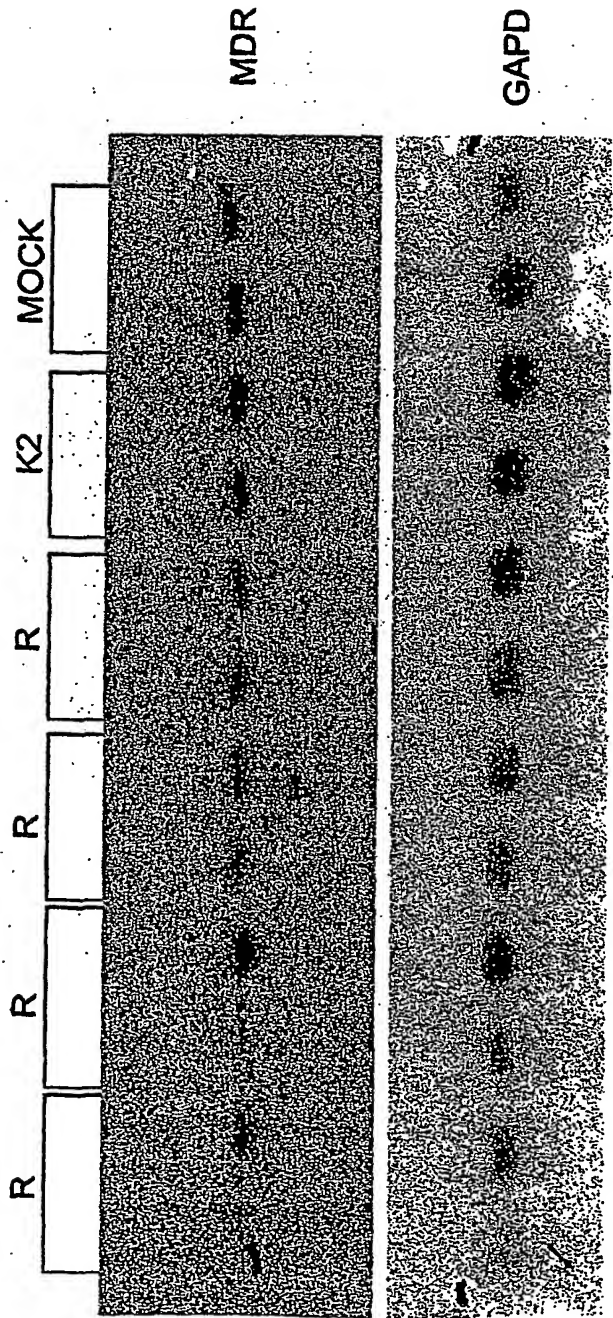


Fig. 25a

17/20

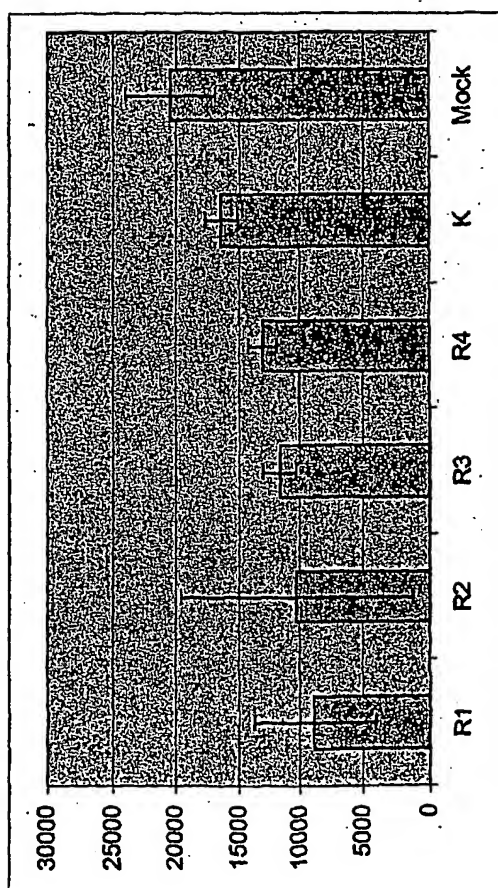


Fig. 25b

18/20

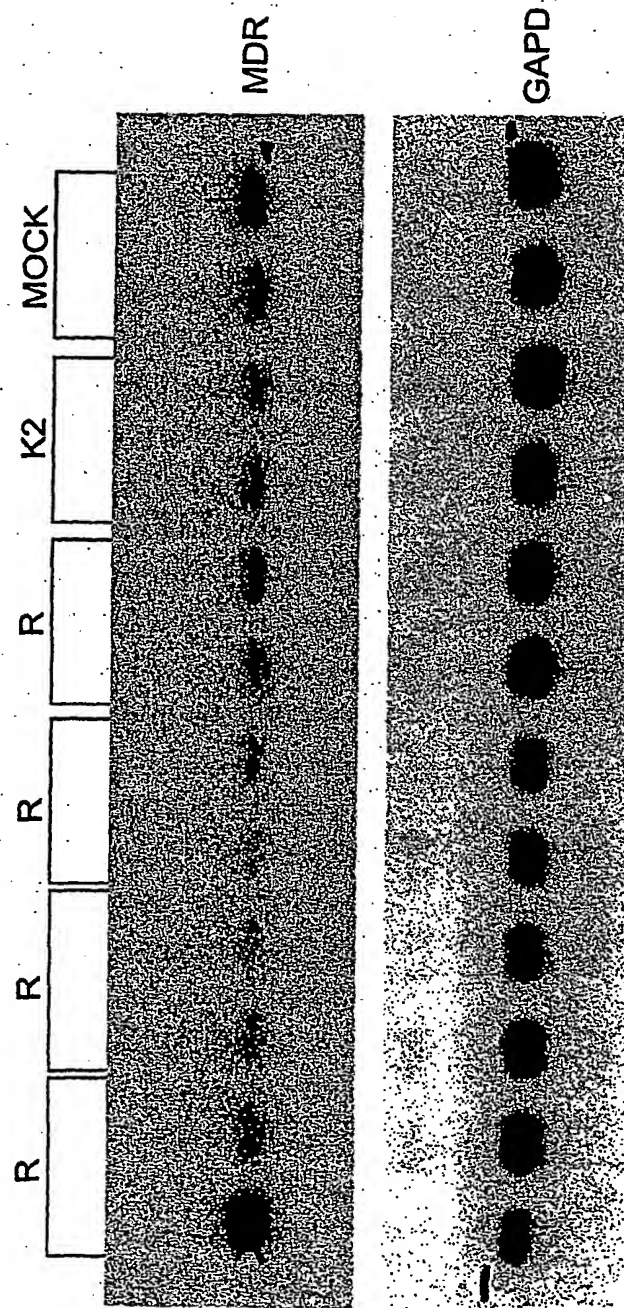


Fig. 26a

19/20

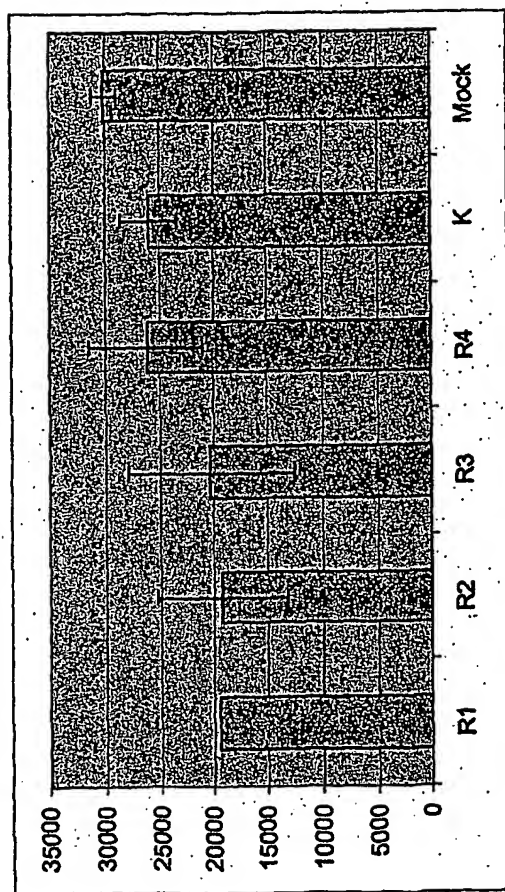


Fig. 26b

20/20

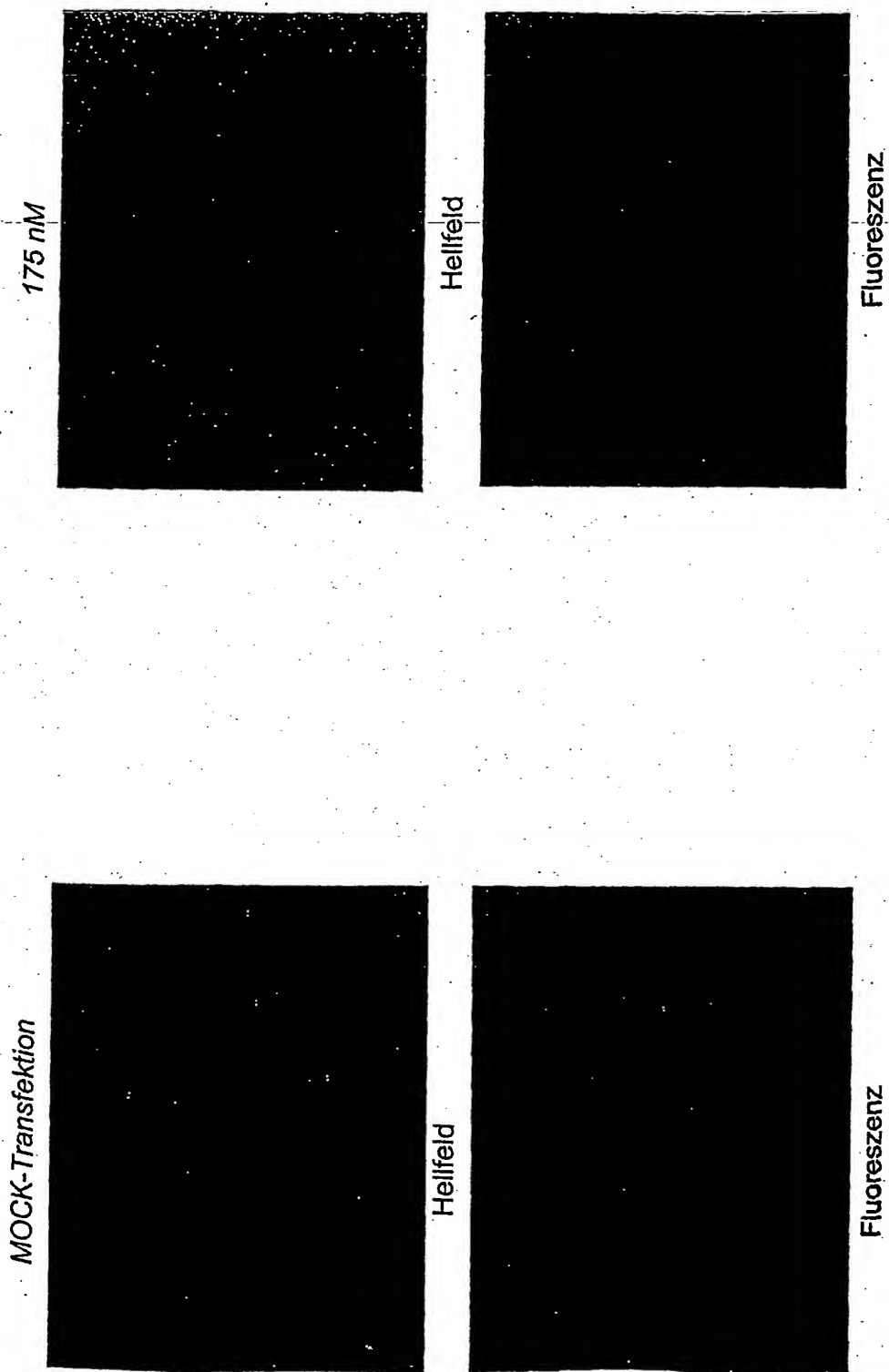


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>

<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

atggagcggc	gctggccccct	ggggctaggg	ctgggtgctgc	tgctctgcgc	cccgtgccc	60
ccggggggcgc	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctgggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acaccctctct	acatgtacca	ggactgcca	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
35 cttcgtcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
ttcaccgtgc	gggactgcaa	gagtttccct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
ttgttccaga	aggtaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc	540
40 ctctacctcg	ctttccacaa	cccgggtgcc	tgtgtggccc	tggtgtctgt	ccgggtcttc	600
taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
cccgttgggt	tggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
ccctcagggtg	caccccgcac	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggg	gcctgtagga	780
cgggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tgttgccctgc	840
45 cctagcggct	cctaccgat	ggacatggac	acacccatt	gtctcacgtg	ccccagcag	900
agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
cccggggagg	gccccaggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc	1020
ttctctgcct	cagggaactca	gctctccctg	cgttgggaac	ccccagcaga	tacgggggga	1080
cgccaggatg	tcagatacag	tgtgaggtgt	tcccagtgct	agggcacagc	acaggacggg	1140
50 gggccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cggggggccc	ggcgctcacc	1200
acacctgcag	tgcatgtcaa	tggccttgaa	ccttatgcc	actacacctt	taatgtggaa	1260
gccccaaatg	gagtgctcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc	1320
agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactgggtgaa	gaaagaaccg	1380
aggcaactag	agctgacctg	ggcgggggtcc	cggccccgaa	gccctggggc	gaacctgacc	1440
55 tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacggtagc	agatgggttct	agaaccagg	1500
gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtccg	aatgctgacc	1560
ccactgggtc	ctggcccttt	ctcccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tggtgcagcc	1680
ttgttgcttg	ggattctcgt	tttccggtcc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
60 cacgtgaccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggg	1800
acctccaggc	atacaggagc	cctgcacagg	gagccttgga	ctttacccgg	aggctgggtct	1860
aattttcctt	cccgggagct	tgatccagcg	tggctgatgg	tggacactgt	cataggagaa	1920

5 ggagagtttg ggggaagtgt tggagggacc ctcagggtcc ccagccagga ctgcaagact 1980
 gtggccatta agaccttaaa agacacatcc ccagggtggc agtgggtggaa ctctcttcga 2040
 gaggcaacta tcatggggcca gtttagccac ccgcataattc tgcactctgga aggcgtcgtc 2100
 acaaagcgaa agccgatcat gatcatcaca gaatttatgg agaatgcagc cctggatgcc 2160
 ttcttgaggg agcgggagga ccagctgggtc cctggggcagc tagtggccat gctgcagggc 2220
 atagcatctg gcatgaacta cctcagtaat cacaattatg tccaccggga cctggctgcc 2280
 agaaacatct tggatgaatca aaacctgtgc tgcaagggtg ctgactttgg cctgactcgc 2340
 ctcttgatg actttgatgg cacatacgaa acccaggag gaaagatccc tatccgttgg 2400
 10 acagcccctg aagccattgc ccatcgatc ttcaccacag ccagcgatgt gtggagcttt 2460
 gggattgtga tgtgggaggt gctgagcttt ggggacaagc cttatgggga gatgagcaat 2520
 caggagggtta tgaagagcat tgaggatggg taccgggtgc cccctcctgt ggactgccct 2580
 gcccctctgt atgagctcat gaagaactgc tgggcatatg accgtgcccg ccggccacac 2640
 ttccagaagc ttcaggcaca tctggagcaa ctgcttgcca acccccactc cctgcggacc 2700
 15 attgccaact ttgaccccag ggtgactctt cgcctgcccga gcctgagtgg ctgagatggg 2760
 atcccgtatc gaaccgtctc tgagtggctc gagtccatag gcatgaaacg ctacatcctg 2820
 cacttccact cggctgggct ggacaccatg gagtgtgtgc tggagctgac cgctgaggac 2880
 ctgacgcaga tgggaatcac actgcccggg caccagaagc gcattctttg cagtattcag 2940
 ggattcaagg actga 2955

20 <210> 2
 <211> 3042
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> ephrin A2
 <310> XM002088

30 <400> 2
 gaagttgcgc gcaggccggc gggcgggagc ggacaccgag gccggcgtgc aggcgtgcgg 60
 gtgtgcggga gccgggctcg gggggatcgg accgagagcg agaagcgcgg catggagctc 120
 caggcagccc gcgcctgctt cgcctgctg tggggctgtg cgctggccgc ggccgcggcg 180
 35 gcgcagggca aggaagtggg actgctggac tttgctgcag ctggagggga gctcggctgg 240
 ctcacacacc cgtatggcaa aggttgggac ctgatgcaga acatcatgaa tgacatgccg 300
 atctacatgt actccgtgtg caacgtgatg tctggcgacc aggacaactg gctccgcacc 360
 aactgggtgt accgaggaga ggctgagcgt atcttcattg agctcaagtt tactgtacgt 420
 gactgcaaca gcttccctgg tggcgccagc tctgcaagg agactttcaa cctctactat 480
 40 gccgagtcgg acctggacta cggcaccaac ttccagaagc gcctgttcac caagattgac 540
 accattgcgc ccgatgagat caccgtcagc agcgacttcg aggcacgcca cgtgaagctg 600
 aacgtggagg agcgtccgtt ggggcccgtc acccgaaaag gcttctacct ggcttccag 660
 gatatcggtg cctgtgtggc gctgctctcc gtccgtgtct actacaagaa gtgccccgag 720
 ctgctgcagg gcctggccca cttccctgag accatcgccg gctctgatgc accttccctg 780
 45 gccactgtgg ccggcacctg tgtggacat gccgtgggtgc caccgggggg tgaagagccc 840
 cgtatgcact gtgcagtggg tggcgagtg cttgggtgcca ttgggcagtg cctgtgccag 900
 gcaggctacg agaaggtgga ggatgcctgc caggcctgct cgctggatt ttttaagttt 960
 gaggcatctg agagcccctg cttggagtgc cctgagcaca cgctgccatc ccctgagggt 1020
 gccacctcct gcgagtgtga ggaaggcttc ttccgggcac ctcaggaccc agcgtcgatg 1080
 50 ccttgccacac gacccccctc cgcctcagac tacctcacag ccgtgggcat ggggtgccaag 1140
 gtggagctgc gctggacgcc ccctcaggac agcggggggc gcgaggacat tgtctacagc 1200
 gtcactgcg aacagtgtct gcccagatct ggggaatgag ggccgtgtga ggccagtgtg 1260
 cgctactcgg agcctcctca cggactgacc cgcaccagtg tgacagttag cgacctggag 1320
 cccacatga actacacctt caccgtggag gcctcagcag cctgtctcagg cctgttaacc 1380
 55 agccgcagct tccgtactgc cagtgtcagc atcaaccaga cagagcccc caaggtgagg 1440
 ctggagggcc gcagaccac ctcgcttagc gtctcctgga gcatcccccc gccgcagcag 1500
 agccgagtg ggaagtacga ggtcacttac cgcaagaagg gagactccaa cagctacaat 1560
 gtgcgcgcga ccgagggttt cctcgtgacc ctggacgacc tggccccaga caccacctac 1620
 ctggtccagg tgcaggcact gacgcaggag ggccaggggg ccggcagcaa ggtgcacgaa 1680
 60 ttccagacgc tgtccccgga gggatctggc aacttggcgg tgattggcgg cgtggctgtc 1740
 ggtgtgggtc tgcttctggt gctggcagga gttggcttct ttatccaccg caggaggaag 1800
 aaccagcgtg cccgccagtc cccggaggac gtttacttct ccaagtcaga acaactgaag 1860
 cccctgaaga catacgtgga ccccccacaca tatgaggacc ccaaccaggc tgtgttgaag 1920

	ttcactaccg	agatccatcc	atcctgtgtc	actcggcaga	aggtgatcgg	agcaggagag	1980
	tttggggagg	tgtacaaggg	catgctgaag	acatcctcgg	ggaagaagga	ggtgccggtg	2040
	gccatcaaga	cgctgaaagc	cggtacacac	gagaagcagc	gagtggactt	cctcggcgag	2100
	gccggcatca	tgggcccagtt	cagccaccac	aacatcatcc	gcctagaggg	cgatcatctcc	2160
5	aaatacaagc	ccatgatgat	catcactgag	tacatggaga	atggggccct	ggacaagttc	2220
	cttcggggaga	aggatggcga	gttcagcgtg	ctgcagctgg	tgggcatgct	gcggggcatc	2280
	gcagctggca	tgaagtacct	ggccaacatg	aactatgtgc	accgtgacct	ggctgcccgc	2340
	aacatcctcg	tcaacagcaa	cctgggtctgc	aagggtgtctg	actttggcct	gtcccgcgtg	2400
	ctggaggacg	accccgaggc	cacctacacc	accagtggcg	gcaagatccc	catccgctgg	2460
10	accgcccccg	aggccatttc	ctaccggaag	ttcacctctg	ccagcgacgt	gtggagcttt	2520
	ggcattgtca	tgtgggaggt	gatgacctat	ggcgagcggc	cctactggga	gttgtccaac	2580
	cacgaggtga	tgaagccat	caatgatggc	ttccggctcc	ccacacccat	ggactgcccc	2640
	tccgcatctc	accagctcat	gatgcagtg	tggcagcagg	agcgtgcccc	ccgcccacag	2700
	ttcgctgaca	tcgtcagcat	cctggacaag	ctcattcgtg	ccctgactc	cctcaagacc	2760
15	ctggctgact	ttgacccccg	cgtgtctatc	cggtcccca	gcacgagcgg	ctcggagggg	2820
	gtgcccttcc	gcacgggtgc	cgagtggctg	gagtccatca	agatgcagca	gtatacgag	2880
	cacttccatg	cggccggcta	cactgccatc	gagaaggtgg	tgcatgatgac	caacgacgac	2940
	atcaagagga	ttgggggtgcg	gctgccccgc	caccagaagc	gcacgccta	cagcctgctg	3000
	ggactcaagg	accaggtgaa	cactgtgggg	atccccatct	ga		3042
20							
	<210> 3						
	<211> 2953						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A3						
	<310> NM005233						
30							
	<400> 3						
	atggattgtc	agctctccat	cctcctcctt	ctcagctgct	ctgtttctga	cagcttcggg	60
	gaactgattc	cgcagccttc	caatgaagtc	aatctactgg	attcaaaaac	aattcaaggg	120
	gagctgggct	ggatctotta	tccatcacat	gggtgggaag	agatcagtg	tgtggatgaa	180
35	cattacacac	ccatcaggac	ttaccagggtg	tgcaatgtca	tggaccacag	tcaaaaacaat	240
	tggctgagaa	caaaactgggt	ccccaggaac	tcagctcaga	agatttatgt	ggagctcaag	300
	ttcactctac	gagactgcaa	tagcattcca	ttggttttag	gaacttgcaa	ggagacattc	360
	aacctgtact	acatggagtc	tgatgatgat	catgggggtga	aatttcgaga	gcacagttt	420
	acaaagattg	acaccattgc	agctgatgaa	agtttcactc	aaatggatct	tggggaccgt	480
40	attctgaagc	tcaaacactga	gattagagaa	gtaggctctg	tcaacaagaa	gggattttat	540
	ttggcatttc	aagatgttgg	tgcttgtgtt	gccttggtgt	ctgtgagagt	atacttcaaa	600
	aagtgcccat	ttacagtga	gaatctggct	atgtttccag	acacggtacc	catggactcc	660
	cagtccctgg	tggagggttag	agggtcttgt	gtcaacaatt	ctaaggagga	agatcctcca	720
	aggatgtact	gcagtacaga	aggcgaatgg	cttgtaccca	ttggcaagtg	ttcctgcaat	780
45	gctggctatg	aagaaagagg	ttttatgtgc	caagcttgct	gaccagggtt	ctacaaggca	840
	ttggatggta	atatgaagtg	tgctaagtgc	ccgcctcaca	gttctactca	ggaagatggt	900
	tcaatgaact	gcagggtgtga	gaataattac	ttccgggcag	acaaagaccc	tccatccatg	960
	gcttgtagcc	gacctccatc	ttcaccaaga	aatgttatct	ctaataataa	cgagacctca	1020
	gttatcctgg	actggagttg	gccctggac	acaggaggcc	ggaaagatgt	taccttcaac	1080
50	atcatatgta	aaaaatgtgg	gtggaatata	aaacagtgtg	agccatgcag	cccaaatgtc	1140
	cgcttcctcc	ctcgacagtt	tggactcacc	aacaccacgg	tgacagtgc	agaccttctg	1200
	gcacatacta	actacacctt	tgagattgat	gccgttaatg	gggtgtcaga	gctgagctcc	1260
	ccaccaagac	agtttgcctg	ggtcagcatc	acaactaatc	aggctgctcc	atcacctgtc	1320
	ctgacgatta	agaaagatcg	gacctccaga	aatagcatct	ctttgtcctg	gcaagaaact	1380
55	gaacatccta	atgggatcat	attggactac	gagggtcaaat	actatgaaaa	gcaggaacaa	1440
	gaaacaagtt	ataccattct	gagggcaaga	ggcacaaatg	ttaccatcag	tagcctcaag	1500
	cctgacacta	tatacgtatt	ccaaatccga	gcccgaacag	ccgctggata	tgggacgaac	1560
	agccgcaagt	ttgagtttga	aactagtcca	gactctttct	ccatctctgg	tgaagtagc	1620
	caagtgggtca	tgatcgccat	ttcagcgcca	gtagcaatta	ttctcctcac	tggtgtcatc	1680
60	tatgttttga	ttgggaggtt	ctgtggctat	aagtcaaaac	atggggcaga	tgaaaaaaga	1740
	cttcattttg	gcaatgggca	tttaaaactt	ccaggtctca	ggacttatgt	tgaccacat	1800
	acatatgaag	accctaccca	agctgttcat	gagtttgcca	aggaattgga	tgccaccaac	1860

	atatccattg	ataaagttgt	tggagcaggt	gaatttggag	aggtgtgcag	tggctcgtta	1920
	aaacttcctt	caaaaaaaga	gatttcagtg	gccattaaaa	ccctgaaagt	tggctacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctgggagaa	gcaagcatta	tgggacagtt	tgaccacccc	2040
5	aatatcattc	gactggaagg	agttgttacc	aaaagtaagc	cagttatgat	tgccacagaa	2100
	tacatggaga	atgggttcctt	ggatagtttc	ctacgtaaac	acgatgccca	gtttactgtc	2160
	attcagctag	tggggatgct	tcgagggata	gcatctggca	tgaagtacct	gtcagacatg	2220
	ggctatgttc	accgagacct	cgctgctcgg	aacatcttga	tcaacagtaa	cttgggtgtg	2280
	aaggtttctg	atctcgact	ttcgcgtgtc	ctggaggatg	accagaagc	tgcttatata	2340
10	acaagaggag	ggaagatccc	aatcagggtg	acatcaccag	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
	ttcacgtcag	ccagcgatgt	atggagttat	gggattgttc	tctgggaggt	gatgtcttat	2460
	ggagagagac	catactggga	gatgtccaat	caggatgtaa	ttaaagctgt	agatgagggc	2520
	tatcgactgc	caccccccat	ggactgccca	gctgccttgt	atcagctgat	gctggactgc	2580
	tggcagaaag	acaggaacaa	cagaccaag	tttgagcaga	ttgttagtat	tctggacaag	2640
	cttatccgga	atcccgcgag	cctgaagatc	atccacgtg	cagccgcaag	gccatcaaac	2700
15	cttcttctgg	accaaagcaa	tgtggatata	tctaccttcc	gcacaacagg	tgactggctt	2760
	aatggtgtcc	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttcacgg	gcgtggagta	cagttcttgt	2820
	gacacaatag	ccaagatttc	cacagatgac	atgaaaaagg	ttggtgtcac	cgtgggtggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcattaaa	gctctagaaa	cgcaatcaaa	gaatggccca	2940
20	gttcccgtgt	aaa					2953
	<210> 4						
	<211> 2784						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A4						
	<310> XM002578						
30	<400> 4						
	atggatgaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaacccagc	60
	cagaataact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggtcagag	ggtgtatatt	120
35	gagattaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agtcttcggg	gcgtcatggg	gacttgcaag	180
	gagacgttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgttt	catcagagag	240
	aaccagtttg	tcaaaattga	caccattgct	gctgatgaga	gcttcaccca	agtggacatt	300
	ggtgacagaa	tcatgaagct	gaacaccgag	atccgggatg	tagggccatt	aagcaaaaag	360
	gggtttttacc	tggcttttca	ggatgtgggg	gcctgcatcg	ccctgggtatc	agtccgtgtg	420
40	ttctataaaa	agtgtccact	cacagtccgc	aatctggccc	agtttcctga	caccatcaca	480
	ggggctgata	cgtcttccct	ggtggaagtt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaatgta	ctgtggggca	gatggtgaat	ggctgggtacc	cattgggcaac	600
	tgcctatgca	acgctgggca	tgaggagcgg	agcggagaat	gccaagcttg	caaaattgga	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgccacc	tgtgccaaat	gcccacccca	cagctactct	720
45	gtctgggaag	gagccacctc	gtgcacctgt	gaccgaggct	ttttcagagc	tgacaacgat	780
	gctgcctcta	tgccctgcac	ccgtccacca	tctgctcccc	tgaacttgat	ttcaaatgtc	840
	aacgagacat	ctgtgaactt	ggaatggagt	agccctcaga	atacaggtgg	ccgccaggac	900
	atttcctata	atgtggtatg	caagaaatgt	ggagctgggt	acccagcaa	gtgccgaccc	960
	tgtggaagtg	gggtccacta	caccccacag	cagaatggct	tgaagaccac	caaagtctcc	1020
50	atcactgacc	tcctagctca	taccaattac	acctttgaaa	tctgggctgt	gaatggagtg	1080
	tccaaatata	accctaacc	agaccaatca	gtttctgtca	ctgtgaccac	caaccaagca	1140
	gcaccatcat	ccattgcttt	ggtccaggct	aaagaagtca	caagatacag	tgtggcactg	1200
	gcttggtctg	aaccagatcg	gcccaatggg	gtaatcctgg	aatatgaagt	caagtattat	1260
	gagaaggatc	agaatgagcg	aagctatcgt	atagttcggg	cagctgccag	gaacacagat	1320
55	atcaaaggcc	tgaacctctc	cacttccat	gttttccacg	tgcgagccag	gacagcagct	1380
	ggctatggag	acttcagtga	gcccttggag	gttacaacca	acacagtgc	ttcccggatc	1440
	attggagatg	gggctaactc	cacagtcctt	ctgggtctctg	tctcgggcag	tgtgggtctg	1500
	gtggtaattc	tcattgcagc	ttttgtcatc	agccggagac	ggagtaaata	cagtaaagcc	1560
	aaacaagaag	cggatgaaga	gaaacatttg	aatcaagggtg	taagaacata	tgtggacccc	1620
60	tttacgtacg	aagatcccaa	ccaagcagtg	cgagagtttg	ccaaagaaat	tgacgcaccc	1680
	tgcattaaga	ttgaaaaagt	tataggaggt	ggtgaatttg	gtgaggtatg	cagtgggcgt	1740
	ctcaaagtgc	ctggcaagag	agagatctgt	gtggctatca	agactctgaa	agctggttat	1800
	acagacaaac	agaggagaga	cttctctgag	gaggccagca	tcatgggaca	gtttgaccat	1860

	ccgaacatca	ttcacttggg	aggcgtgggc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatggctc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagatttaca	1980
	gtcattcagc	tggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcatcgtga	tctggccgca	cggaacatcc	tggtgaacag	caacttgggc	2100
5	tgcaaagtgt	ctgattttgg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccaggg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggtactgcg	cagaagcaat	tgccctatcg	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcggg	tacccccctc	aatggactgc	cccattgctc	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggtaccaag	ctccccgaa	ttctctgctg	tggtatcagt	gggcgattgg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	ccgtataaag	gataacttca	cagctgctgg	ttataccaca	2640
	ctagaggctg	tggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgtc	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggttcccgt	ctga				2784
	<210> 5						
20	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
	atgggtttttc	aaactcggta	cccttcatgg	attattttat	gctacatctg	gctgctccgc	60
30	tttgcacaca	caggggaggg	gcaggctgcg	aaggaaagta	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agttggagtg	gatttcctct	ccaccctaat	gggtgggaaga	aattagtggg	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccaggtgt	gccaagtcat	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gatttttcta	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttctct	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaacattta	atttgtaacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aacctctatg	taaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttaccga	aggtgacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggattctatc	ttgcctttca	ggatgtaggg	gcttgcatag	ctttgggttc	tgtcaaatg	600
	tactacaaga	agtgcctggc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgact	660
40	ggttcagaat	tttcctcttt	agtcgagggt	cgaggagcat	gtgtcagcag	tgagaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccag	gatgcactgc	agtgcagaag	gagaatgggt	agtgccatt	780
	ggaaaatgta	ctgcaaaag	aggctaccag	caaaaaggag	acactgtgta	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgtc	ctcgttgtcc	aactcaggt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgtgaag	atgggtatta	cagggctcca	960
45	tctgaccac	catacgttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tgagtcctc	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgtaag	cggtgcagtt	gggagcaggg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacattgg	atacatgccc	cagcagactg	gattagagga	taactatgtc	1200
	actgtcatgg	acctgctagc	ccacgcta	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaatgga	1260
50	gtttctgact	taagccgac	ccagaggctc	tttgctgctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtgg	tgaggtaatg	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgctgag	1380
	ctttcctggc	aggaaccaga	gcaccccaat	ggagtcacat	cagaatatga	aatcaagat	1440
	tacgagaaag	atcaaaaggga	acggacctac	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccattaata	atctgaaacc	aggaacagtg	tatgttttcc	agattcgggc	ttttactgct	1560
55	gctgggtatg	gaaattacag	tcccagactt	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaatc	ctgttattat	cattgctgtg	1680
	gttgctgtg	ctgggacct	cattttgggt	ttcatgggtc	ttggcttcat	cattgggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	ctttcatttt	1800
	aaattttccag	gcacaaaaac	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggaccc	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	gctagatgcc	tcctgtatta	aaattgagcg	tgtgattggg	1920
	gcaggagaa	tcggtgaagt	ctgcagtggc	cgtttgaaac	ttccaggga	aagagatgtt	1980
	gcagtagcca	taaaaaccct	gaaagtgggt	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040

	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaaggggtt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatatga	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agtttagtagg	aatgctgaga	2220
5	ggaattgctg	ctggaatgag	atatttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctggtggaaa	aattccagta	2400
	aggtaggacag	caccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagtattg	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
10	tcaaatcaag	atgttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
	tgcccgactg	gccttcacca	gctaattgtt	gattgttggc	aaaaggagcg	tgtgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tgggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaaccc	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	ccttttgttc	agttggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcagc	tggctacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggtcatc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
	<210> 6						
20	<211> 3217						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A8						
	<310> XM001921						
	<400> 6						
30	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrctrst	tanmymmsar	chbmdrtnc	tdstrctrn	60
	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbrandnkb	arggnbankh	msanshahar	tntanmycsm	bmrnarnvdr	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsnmga	tggccccgc	cggggccgc	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcc	gcggcgccg	cggccacctg	cgtgtccgcg	gcgcgcggcg	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggctggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgtcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tgggtcccc	gagacggcg	480
	ccggcgcgct	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgcctggtgt	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcggcgg	acgagagctt	660
40	cacaggtgcc	gaccttggtg	tgcggcgctc	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtgtggg	720
	tccccctcagc	aagcgcggtc	tctacctggc	cttcacggac	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcctctact	ataagaagtg	ccctgccatg	gtgcgcaatc	tggctgcctt	840
	ctcggaggca	gtgacggggg	cgcactcgtc	ctactgggtg	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcgggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcggagg	gcgagtggct	960
45	cgtgcccatac	ggcaaatgcg	tgtgcagtgc	cggctacgag	gagcggcggg	atgcctgtgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgccc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggacccgc	cgtcctcagc	ctgcacccgg	ccaccctcgg	caccagtga	1200
	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggccccctc	ccctggaccc	1260
50	aggtagccgc	agtgcacatc	cctacaatgc	cgtgtgccgc	cgctgccccct	gggcactgag	1320
	ccgctgcgag	gcatgtggga	gcggcacccg	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctggtgca	1380
	ggccagccctg	ctggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgctcaatggc	gtgtccgacc	tgagcccgga	gcccgcggg	gccgctgtgg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtggg	gttgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagcccg	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagtatga	1620
	gatcaagtac	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggcacccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	caggctgtg	gccgcttcag	caggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggccc	1860
60	ggtggtgctt	ctgctcctgc	tcctctgcaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggccct	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcacccc	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040


```

5  cacctacgag gagccaggcc gggcggggccg cagtttctact cgggagatcg aggcctctag 2100
   gatccacatc gagaaaaatca tcggctcttg agactccggg gaagtctgct acgggagggt 2160
   gcggtgtcca gggcagcggg atgtgcccgt ggccatcaag gccctcaaag ccggctacac 2220
   ggagagacag aggcgggact tcctgagcga ggcgtccatc atggggcaat tcgaccatcc 2280
   caacatcatc cgcctcgagg gtgtcgtcac ccgtggccgc ctggcaatga ttgtgactga 2340
   gtacatggag aacggctctc tggacacctt cctgaggacc cagcagggc agttcaccat 2400
   catgcagctg gtgggcatgc tgagaggagt ggggtgccggc atgcgctacc tctcagacct 2460
   gggctatgtc caccgagacc tggccgcccg caacgtcctg gttgacagca acctgggtctg 2520
   caaggtgtct gacttcgggc tctcacgggt gctggaggac gacccgatg ctgcctacac 2580
10 caccacgggc ggggaagatcc ccatccgctg gacggcccca gaggccatcg ccttcgcgac 2640
   ctttctctcg gccagcgacg tgtggagctt cggcgtggtc atgtgggagg tgctggccta 2700
   tggggagcgg ccctactgga acatgaccaa ccgggatgtc atcagctctg tggaggaggg 2760
   gtaccgctg cccgcacca tgggctgccc ccacgccctg caccagctca tgctcgactg 2820
   ttggcacaag gaccgggccc agcggcctcg cttctcccag attgtcagtg tcctcgatgc 2880
15 gctcatccgc agccctgaga gtctcagggc caccgccaca gtcagcaggt gcccaccccc 2940
   tgccttcgtc cggagctgct ttgacctccg agggggcagc ggtggcgggtg ggggcctcac 3000
   cgtgggggac tggctggact ccatccgcat gggccgggtac cgagaccact tcgctgcggg 3060
   cggatactcc tctctgggca tggtgctacg catgaacgcc caggacgtgc gcgcctggg 3120
   catcaccctc atgggccacc agaagaagat cctgggcagc attcagacca tgccgggcca 3180
20 gctgaccagc acccaggggc cccgccggca cctctga 3217

```

```

25 <210> 7
   <211> 1497
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

```

```

30 <300>
   <308> U83508

```

```

   <300>
   <302> angiopoietin 2
   <310> U83508

```

```

35 <400> 7
   atgacagttt tcctttcctt tgctttcctc gctgccattc tgactcacat aggggtgcagc 60
   aatcagcgcc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatgggcaa 120
   tgtgcctaca ctttcattct tccagaacac gatggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180
   cagtacaaca caaacgctct cgagagagat gctccacacg tggaaaccgga tttctcttcc 240
40 cagaaacttc aacatctgga acatgtgatg gaaaattata ctcagtggct gcaaaaaactt 300
   gagaattaca ttgtgaaaa catgaagtgc gagatggccc agatacagca gaatgcagtt 360
   cagaaccaca cggctaccat gctggagata ggaaccagcc tcctctctca gactgcagag 420
   cagaccagaa agctgacaga tgttgagacc caggtaacta atcaaacttc tcgacttgag 480
   atacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540
45 acaaatgaaa tcttgaagat ccatgaaaaa aacagtttat tagaacataa aatcttagaa 600
   atggaaggaa aacacaagga agagtgggac accttaaagg aagagaaaga gaaccttcaa 660
   ggcttggtta ctctgcaaac atatataatc caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720
   accaccaaca acagtgtcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtcacaaac 780
   cttgtcaatc tttgactaa agaagggtgt ttactaaagg gaggaaaaag agaggaagag 840
50 aaaccattta gagactgtgc agatgtatat caagctggtt ttaataaaaag tggaaatctac 900
   actatattata ttaataatat gccagaaccc aaaaagggtg tttgcaatat ggatgtcaat 960
   gggggagggt ggactgtaat acaacatcgt gaagatggaa gtctagattt ccaaagaggc 1020
   tgggaaggaa ataaaatggg ttttggaat ccctccggtg aatattggct ggggaatgag 1080
   tttatttttg ccattaccag tcagaggcag tacatgctaa gaattgagtt aatggactgg 1140
55 gaagggaacc cgcctattc acagtatgac agattccaca taggaaatga aaagcaaac 1200
   tatagggtgt atttaaaagg tcacactggg acagcaggaa aacagagcag cctgatctta 1260
   cacggtgctg atttcagcac taaagatgct gataatgaca actgtatgtg caaatgtgcc 1320
   ctcatgttaa caggaggatg gtggtttgat gcttgtggcc cctccaatct aaatggaatg 1380
   ttctatactg cgggacaaaa ccatgaaaaa ctgaatggga taaagtggca ctacttcaaa 1440
60 gggcccagtt actccttacg ttccacaact atgatgattc gacctttaga tttttga 1497

```

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<310> XM001924

10 <300>
<302> Tiel

<400> 8
atggtctggc ggggtgcccc tttcttggctc cccatcctct tcttggettcc tcatgtgggc 60
gcggcggttg acctgacgct gctggccaac ctggcgctca cggacccccca gcgcttcttc 120
15 ctgacttggc tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180
ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgtg cgcaccccgcc cggggccacc cctgcgcctg 240
gcgcgcaacg gttcgacca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgtg 300
ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctgg gcggggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360
20 aacagccctg gagccacact gcttccagac aaggtcacac acactgtgaa caaaggtgac 420
accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggcg gttcctgctg 540
cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcattctaca gtgccactta cctggaagcc 600
agccccctgg gcagcgcctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660
25 gggccaggct gtaccaagga gtgccagggt tgccctacat gaggtgtctg ccacgacctg 720
gacggcgcaat gtgtatgccc ccttggtctc actggcaccg gctgtgaaca ggccctgcaga 780
gagggccggt ttgggcagag ctgccaggag cagtgcaccg gcatatcagg ctgccggggc 840
ctcaccttct gcctcccaga cccctatggc tgctcttctg gatctggctg gagaggaagc 900
cagtgcgaag aagcttctgtc ccttggtcat tttggggctg attgccgact ccagtgccag 960
30 tgtcagaatg gtggcacttg tgaccgggtt agtggttctg tctgcccctc tgggtggcat 1020
ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc cccagatcc tcaacatggc ctgagaactg 1080
gagttcaact tagagacgat gccccggatc aactgtgcag ctgcaggga ccccttcccc 1140
gtgcggggca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200
attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgaggtgc cccgcttggg tcttgcggag 1260
35 agtgggttct gggagtgcgg tgtgtccaca tctggcgggc aagacagccg gcgcttcaag 1320
gtcaatgtga aagtgccccc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380
cgccagcttg tggctctccc gctgggtctc ttctctgggg atggacccat ctccactgtc 1440
cgctgcact accggcccca ggacagtacc atggactggt cgaccattgt ggtggacccc 1500
agtgagaacg tgacgttaat gaacctgagg ccaaagacag gatacagtgt tctgtgtgac 1560
40 ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gcctgggggc ctcccaccct catgaccaca 1620
gactgtcctg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcatgtgga aggcactgac 1680
cggctgcgag tgagctggtc cttgcccttg gtgcccgggc cactggtggg cgacggtttc 1740
ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaacgt ctcatcccc 1800
caggcccgca tgtcccctc gacgggactc acccctggca ccactacca gctggatgtg 1860
45 cagctctacc actgcaccct cctggggccg gcctcgcccc ctgcacacgt gcttctgccc 1920
cccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc cacgcccagg cctctcaga ctccgagatc 1980
cagctgacat ggaagcaccg ggaggctctg cctggggcaa tatccaagta cgttgtggag 2040
gtgcaggtgg ctgggggtgc aggagaccca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100
acaagcacca tcatccgtgg cctcaacgcc agcacgcgct acctcttccg catgcgggac 2160
50 agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccaccct gggcaacggg 2220
ctgcaggctg agggcccagt ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggatcagcag 2280
ctgatcctgg cgggtggtggg ctccgtgtct gccacctgcc tcaccatcct ggctgcctt 2340
ttaaccctgg tgtgcatccg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cacctaccag 2400
tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcagctcag ggaccttgac acttaccogg 2460
55 cggccaaaac tgcagcccga gcccctgagc taccagtgac tagagtggga ggacatcacc 2520
tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggccaggta tccggggccat gatcaagaag 2580
gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgctgaaaag agtatgcctc tgaaaatgac 2640
catcgtgact ttgcgggaga actggaagtt cgttgcaaat tggggcatca ccccaacatc 2700
atcaacctcc tgggggctg taagaaccga ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760
60 ccctacggga acctgctaga ttttctgcgg aaaagccggg tcctagagac tgaccagct 2820
tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgttctgcc 2880
agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacctg agtgagaagc agttcatcca cagggaacct 2940
gctgcccgga atgtgctggt cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000

tctcggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
 gccattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtccttttga 3120
 gtccttcttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
 gagctctatg aaaagctgcc ccagggctac cgcattggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
 5 gaagtgtacg agctgatgcg tcagtgtctg cgggaccgtc cctatgagcg accccccttt 3300
 gccagattg cgctacagct aggcgcgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
 tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggcctga 3417

10 <210> 9
 <211> 3375
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> TEK
 <310> L06139

20 <400> 9
 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcctttc tggaaactgtg 60
 gaagggtcca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccatcaccat aggaaggagc 180
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttactcaaga tgtgaccaga 240
 gaatgggcta aaaaagttgt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300
 25 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaaccatgaa gatgcgtcaa 360
 caagcttccct tcctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420
 atatctttca aaaaggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttaca aaatggttcc 480
 ttcatccatt cagtgcctcg gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
 gctcagcccc aggatgctgg agtgactcgc gccagggtata taggaggaaa cctcttcacc 600
 30 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
 aacctctctc gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
 atttgccttc ctgggtttat ggggaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780
 ggcagaactt gtaaaagaaag gtgcagtgga caagaggat gcaagtccta tgtgttctgt 840
 ctccctgacc cctatgggtg ttcctgtgcc acaggctgga agggctctgca gtgcaatgaa 900
 35 gcatgccacc ctggttttta cgggcccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960
 gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gctccagtg 1020
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1080
 gtaaacagtg gtaaatttaa tcccatttgc aaagcttctg gctggccgct acctactaat 1140
 gaagaaatga ccttggtgaa gccggatggg acagtgctcc atccaaaaga ctttaaccat 1200
 40 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tcttcccccc tgactcagga 1260
 gtttgggtct gcagtgtaga cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1320
 gttaaagtcc ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaactgta ttgacactgg acataacttt 1380
 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440
 cttctatata aaccogttaa tcactatgag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1500
 45 attgttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactggtc 1560
 cgtcgtggag aggggtggga agggcatcct ggacctgtga gacgcttcac aacagcttct 1620
 atcggaactc ctccctcaag aggtctaaat ctccctgccta aaagtcagac cactctaaat 1680
 ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1740
 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagtcc caggcaactt gacttcggtg 1800
 50 ctacttaaca acttacatcc caggggagcag tacgtggtcc gagctagagt caacaccaag 1860
 gccagggggg aatggagtga agatctcact gcttggaccc ttagtgacat tcttctcct 1920
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 1980
 atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaaggttca aggcaagaat 2040
 gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100
 55 ggcctagagc ctgaaacagc ataccagggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2160
 agcaaccag ccttttctca tgaactggtg accctcccag aatctcaagc accagcggac 2220
 ctcgaggggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacctgcctg 2280
 actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaatgt gcaaaggaga 2340
 atggcccaag ccttccaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctcagggact 2400
 60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460
 tggaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2520
 gcgcgcatca agaaggatgg gttacggatg gatgctgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

5 gctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttga 2640
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
 gccattgagt acgcgcccc tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
 gagacggacc cagcatttgc cattgccaat agcaccgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820
 10 ctcttctact tgcgtgccga cgtggcccgg ggcattggact acttgagcca aaaacagttt 2880
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
 gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgt 3060
 gtatggtcct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
 15 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240
 gagaggccat catttgccca gatattggtg tccttaaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
 acctacgtga ataccagct ttatgagaag ttactttatg caggaattga ctgttctgct 3360
 gaagaagcgg cctag 3375

<210> 10
 <211> 2409
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <300>
 <300>
 25 <302> beta5 integrin
 <310> X53002
 <400> 10
 30 ncbsncvbra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
 ctctgcccc ggctgcgagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
 gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180
 cgggtccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaacccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240
 gagatagaga gccagccag cagcttccat gtccctgagga gcctgcccct cagcagcaag 300
 35 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
 ctccggcccc gtgacaagac caccttccag ctacaggttc gccagggtga ggactatcct 420
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
 cggagcctgg gcaccaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccggttg 540
 ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgaggtac 600
 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagtgg ttccaaatt gcgtcccctc ctttgggttc 660
 40 cgccatctgc tgccctctac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaaacag 720
 aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcaactg atttgctggt gttcacaaca 840
 gatgatgtgc ccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900
 45 ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
 tcccttgctt tgcttggaaga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcaagt 1020
 acaaaaaacc attatatgct gtacaagaat ttacagccc tgatacctgg aacaacggtg 1080
 gagattttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
 atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
 50 actgctacct gccaaagtgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga gggctgaag 1260
 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
 acggagcatg tgtttgccct gcggccggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
 acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggctacct gggcaccagg 1500
 55 tgcagtgtcc ccatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560
 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtc ctgcttcgag 1620
 agcaggtttg gcaagatcta tgggccttct tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
 aacaaggagg tcctctgtct aggccatggc gagtgtcact gcggggaatg caagtgccat 1740
 gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tgcacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
 60 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgcc atgcacggag 1860
 ccggggggcct ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccggtgc atgcagacc 1920
 aagagagatt gcgtcgagt cctgtgtct cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

gaggctgtgc tatgtttcta caaaaccgcc aaggactgcg tcatgatgtt cacctatgtg 2100
 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtccctcaggg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaacgcca tgaccatcct cctggctgtg gtccggtagca tcctccttgt tgggcttgca 2220
 ctccctggcta tctggaagct gcttgtcacc atccacgacc ggagggagtt tgcaaaagttt 2280
 5 cagagcgagc gatccagggc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc acactgtgga cttcaccttc aacaagttca acaaatccta caatggcact 2400
 gtggactga 2409

10 <210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> beta3 integrin
 <310> NM000212

20 <400> 11
 atgcgagcgc ggccgcggcc ccggccgctc tgggcgactg tgctggcgct gggggcgctg 60
 gggggcgctg gcgtaggagg gcccaacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctccctgccag 120
 cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgccc tgggtgctctg atgaggccct gcctctgggc 180
 tcacctcgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaattccatc 240
 gagttcccag tgagtgaggc ccgagtacta gaggacaggc ccctcagcga caagggctct 300
 25 ggagacagct ccaggtcac tcaagtcagt cccagagga ttgcactccg gctccggcca 360
 gatgattcga agaatttctc catccaagtg cggcaggtgg aggattacc tgtggacatc 420
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgatc tgtggagcat ccagaacctg 480
 ggtaccaagc tggccacca gatgcgaaag ctcaccagta acctgcggat tggcttcggg 540
 gcatttgtgg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct cccaccaga ggcctcgaa 600
 30 aaccctgct atgatatgaa gaccacctgc ttgccatgt ttggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaactg accaggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720
 aaccgagatg cccagaggg tggctttgat gccatcatgc aggtacagt ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatga tgcacccac ttgctggtgt ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaag gctggcaggc attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 35 gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtga tgaaaatgta 1020
 gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccaggga ccacagttgg ggttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaaa ccgttctaaa 1140
 gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc tatccttcaa tgccacctgc 1200
 40 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgtatgg gactcaagat tggagacacg 1260
 gtgagcttca gcattgaggc caaggtgcga ggctgtcccc aggagaagga gaagtccttt 1320
 accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgactcgctc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tgtgcctgcc aggcccaagc tgaacctaat agccatcgct gcaacaatgg caatgggacc 1440
 tttgagtgtg ggggtatgccg ttgtgggcct ggctggctgg gatcccagtg tgagtgtcga 1500
 45 gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc cccgggaggg tcagcccgctc 1560
 tgcagccagc ggggcgagtg cctctgtggt caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680
 atgtgctcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740
 ggctactact gcaactgtac cacgcgtact gacacctgca tgtccagcaa tgggctgctg 1800
 50 tgcagcggcc gcggaagtgt tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860
 ggggacacct gtgagaagtgt cccacacctgc ccagatgcct gcacctttaa gaaagaatgt 1920
 gtggagtgtg agaagtttga ccgggagccc tacatgaccg aaaataacctg caaccgttac 1980
 tgcctgacg agattgagtc agtgaaagac ctttaaggaca ctggcaagga tgcagtgaat 2040
 tgtacctata agaattgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100
 55 ggaaagtcca tcctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacatcctg 2160
 gtggctcctgc tctcagtgtg gggggccatt ctgctcattg gccttgccgc cctgtctcatc 2220
 tggaaactcc tcatccacat ccacgaccga aaagaattcg ctaaatttga ggagaacgc 2280
 gccagagcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340
 60 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

<210> 12

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12
10 atggcgttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccggtcccc gcggcctccc gcttctttctc 60
tcgggactcc tgctacctct gtgccgcgcc ttcaacctag acgtggacag tcctgccgag 120
tactctggcc ccgagggaag ttacttcggc ttccgctggg atttcttcgt gccagcgcg 180
tcttcccggg tgtttctctc cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240
gtggaaggag ggcaggtcct caaatgtgac tggctctcta cccgcgggtg ccagccaatt 300
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaaaggatg atccattgga atttaagtcc 360
catcagtggt ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgcttttctt 480
caagatggaa atggcataga tgactttggt tcaggagttc cacaagatat tgatgctgat 540
ggacagggat tttgtcaagg aggattcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600
20 ctgtgtggtc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta tttcggatca agtggcagaa 660
atcgtatcta aatacgaccc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgtcggagat 780
ttcaatgggt atggcataga tgactttggt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtctctct tatacaattt tactggcgag 900
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacggttt ggcagtgcca tagctccttt gggagatctg 1140
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200
30 ggaattgttt atatcttcaa tgaagatca acaggcttga acgcagctcc atctcaaata 1260
cttgaagggc agtgggctgc tgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgtatg 1380
cgagctatct tacaacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgctggctc tgaagtgtac 1440
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500
35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560
cttaatttcc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620
gcactgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680
ggactgtatg agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcgggttg attatagaac agctgctgat 1800
40 acaacaggct tgcaacccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860
cacattctac ttgactgttg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920
gatagtgate aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980
gtcagaatc aaggagaagg tgctacgaa gctgagctca tegtttccat tccactgcag 2040
gctgatttca tcgggggttg ccgaaacaat gaagccttag caagacttcc ctgtgcattt 2100
45 aagacagaaa accaaactcg ccaggtggtg tgtgacctg gaaacccaat gaaggctgga 2160
actcaactct tagctggctc tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220
gtgaaatttg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag ccagttgta 2280
tctcacaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taagaggagt ctcgagtcct 2340
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatgggtc aagttcattc 2460
agcaaggcaa tgctccatct tcagtgacct tacaatatata ataataacac tctgttgat 2520
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaacct 2580
ttgagaatta accatctcat tttgcaaca actgaaaaga atgacacggt tgccgggcaa 2640
ggtagcgagg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700
55 actttgggtt gtggagttgc tcagtgttg aagattgtct gccagttgg gagattagac 2760
agaggaaaga gtgcaatctt gtacgtaaag tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820
aaagaaaatc agaatcattc ctattctctg aagtctgtc cttcatttaa tgtcatagag 2880
tttcttata agaattctcc aattgaggat ctcaccaact ccacattggt taccactaat 2940
gtcacctggg gcattcagcc agcggccatg cctgtgcctg tgtgggtgat cattttagca 3000
60 gttctagcag gattgttgct actggctgtt ttggattttg taatgtacag gatgggcttt 3060
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

<210> 13
<211> 402
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
10 <310> AF000177

<400> 13
atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttgggt 60
ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttgga 240
aaggagagt acacaccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

<210> 14
<211> 1923
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<300>
<302> c-myb
30 <310> NM005375

<400> 14
atggcccgaa gaccccgga cagcatatat agcagtgacg aggatgatga ggactttgag 60
atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaaa agaagaagat 300
cagagagtga tagagcttgt acagaaatag ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaa 360
cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480
40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cgggaaggtc aacaggaagg ttatctgcag 600
gagtcctcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactgtt 720
aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
cagagacact ataatgatga agacctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
ctcctaattgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccg accacaccag acctcatgga 1020
gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
50 cctggctccc tacctgaaga aagcgcctcg ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
accattctgg ataattgttaa gaacctctta gaatttgtag aaacactcca atttatagat 1200
tctttcttaa acacttccag taacctgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
tccacccttc catttggtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320
gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccctcag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380
55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
tacggtcccc tgaagatgct acctcagaca cctctctatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560
cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaacttc 1620
ttctgctcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccgttt taatggcacc agcatcagaa 1740
gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggctcct gccgagcccc 1800
ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcactcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatcttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccgac gctgggtcatg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

15 <400> 15
gacccccgag ctgtgctgct cgcgggccgcc accgcccgggc cccggccgctc cctgggtccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg ccggctaggg tggagagacc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttccgctctg 300
20 gcccagccct cccgctgac cccagccag cggctccgaa cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacaccc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggctattct gccatttgg ggacacttcc ccgccgctgc 480
caggacccgc ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgetgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaattccc aagtcccgga atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgccca tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcaccc gggccagtgc caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagttc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtccctcaggc ccatgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggc 540
cacagtgtctg cccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgctcct tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgcccc cgcagcgccc gctgctcccg ctgctgctcc tgctgttacc gctgcccgcg 60
cgcccttcg cgcgcgccga ggacgccgc cgcgccaaact cggaccgcta cgccgtctac 120
tggaaaccga gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgctg 240
60 ccgcgcggcg agcgcagtg gacactacgt ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcttgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
 cgccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
 5 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

<210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787

15 <400> 18
 atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
 ctggccccaag ggcccgagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgactg gaacagctcc 120
 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcaggtga acgtgaacga ctatctggat 180
 20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240
 ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacttgcaac 300
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg c aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
 aagttctcgg agaagttcca gcgctacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
 25 atgaaggtgt tcgtctgctg cgctccaca tgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
 ctcccccaag tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
 gagaaccctc aggtgccccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
 cactgcccc tggccgtggg catcgccctc ttctcatga cgttcttggc ctccatag 717

30 <210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784

40 <400> 19
 atgcggctgc tgeccctgct gcggaactgt ctctgggccc cgttcctcgg ctccccctctg 60
 cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaaccc cagggtgctt 120
 cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
 tacgaaggcc cagggcccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtagat ggtggactgg 240
 45 ccaggctatg agtctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgtg ggtgtgctcc 300
 ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgcccac tccagagagt 420
 tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
 gccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
 50 cccagcccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttctctgtct tctgcaatt 600
 ctgtga 606

55 <210> 20
 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> ephrin-A5
 <310> NM001962

<400> 20
 atgttgacg tggagatgtt gacgctgggt tttctgggtc tctggatgtg tgtgttcagc 60
 caggaccccg gctccaaggg cgctcgccgac cgctacgctg tctactggaa cagcagcaac 120
 5 cccagattcc agaggggtga ctaccatatt gatgtctgta tcaatgacta cctggatgtt 180
 ttctgccttc actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgtcctctac 240
 atggtgaact ttgatggcta cagtgcctgc gaccacactt ccaaaggggt caagagatgg 300
 gaatgtaacc ggcctcactc tccaaatgga ccgctgaagt tctctgaaa attccagctc 360
 ttactccct tttctctagg atttgaattc aggccaggcc gagaatattt ctacatctcc 420
 10 tctgcaatcc cagataatgg aagaaggtcc tgtctaaagc tcaaagtctt tgtgagacca 480
 acaaatagct gtatgaaaac tatagggtgt catgatcgtg ttttcgatgt taacgacaaa 540
 gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccg 600
 ggcgagaacg cggcacaac accaaggata cccagccgccc ttttggaat cctactgttc 660
 ctctggcgga tgcttttgac attatag 687

<210> 21
 <211> 2955
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 21
 atggccctgg attatctact actgctcctc ctggcatccg cagtggctgc gatggaagaa 60
 acgttaatgg acaccagaac ggctactgca gagctgggct ggacggccaa tcctgcgctc 120
 25 ggggtgggaag aagtcagtgg ctacgatgaa aaactgaaca ccacccgac ctaccaggtg 180
 tgcaatgtct tcgagcccaa ccagaacaat tggctgctca ccacctcat caaccggcgg 240
 ggggcccac gcactacac agagatgcgc ttactgtgta gagactgcag cagcctccct 300
 aatgtcccag gatcctgcaa ggagacctc aacttgtatt actatgagac tgactctgtc 360
 attgccacca agaagtcagc cttctgggtc gagggccctt acctcaaagt agacaccatt 420
 30 gctgcagatg agagcttctc ccaggtggac tttgggggaa ggctgatgaa ggtaaacaca 480
 gaagtcagga gctttgggccc tcttactcgg aatgggtttt acctcgcttt tcaggattat 540
 ggagcctgta tgtctcttct ttctgtccgt gtcttcttca aaaagtgtcc cagcattgtg 600
 caaaattttg cagtgtttcc agagactatg acaggggcag agagcacatc tctgggtgatt 660
 gctcgggggc catgcatccc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720
 35 aacggggatg ggggaatggat ggtgcctatt gggcgatgca cctgcaagcc tggctatgag 780
 cctgagaaca gcgtggcatg caaggcttgc cctgcaggga cattcaaggc cagccaggaa 840
 gctgaaggct gctcccactg cccctccaac agccgctccc ctgcagaggc gtctcccatc 900
 tgcacctgtc ggaccggtta ttaccgagcg gactttgacc ctccagaagt ggcattgcact 960
 agcgtcccat caggctcccg caatgttatc tccatcgtca atgagacgtc catcattctg 1020
 40 gagtggcacc ctccaaggga gacaggtggg cgggatgatg tgacctaaa catcatctgc 1080
 aaaaagtggc gggcagaccg ccggagctgc tcccgctgtg acgacaatgt ggagtttgtg 1140
 cccaggcagc tgggcctgac ggagtgccgc gtctccatca gcagcctgtg ggcccacacc 1200
 cctacacct ttgacatcca ggccatcaat ggagtctcca gcaagagtcc ctcccccca 1260
 cagcagctct ctgtcaacat caccacaac acagccgcc cctccacgt tcccatcatg 1320
 45 caccaagtca gtgccactat gaggagcatc acctgtcat ggccacagcc ggagcagccc 1380
 aatggcatca tcttgacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440
 tctccatgg ccaggagtca gaccaacaca gcaaggattg atgggctgcg gcctggcatg 1500
 gtatatgtgg tacaggtgcg tgcccgact gttgctggct acggcaagtt cagtggcaag 1560
 atgtgcttcc agactctgac tgacgatgat tacaagtcag agctgaggga gcagctgccc 1620
 50 ctgattgtctg gctcggcagc ggccggggtc gtgttcgttg tgtccttggg ggccatctct 1680
 atcgtctgta gcaggaaacg ggcttatagc aaagaggctg tgtacagcga taagctccag 1740
 cattacagca caggccgagg ctccccagg atgaagatct acattgacct cttcacttat 1800
 gaggatccca acgaagctgt ccgggagttt gccaaaggga ttgatgtatc ttttgtgaaa 1860
 attgaagagg tcatcggagc agggaggttt ggagaagtgt acaaggggcg tttgaaactg 1920
 55 ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagaccctga aggcagggtg ctcggaag 1980
 cagcgtcggg actttctgag tgaggcgagc atcatgggccc agttcgacca tcctaacatc 2040
 attcgcctgg aggggtgtgtt caccaagagt cggcctgtca tgatcatcac agagttcatg 2100
 gagaatgggt cattggattc tttcctcagg caaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160
 60 tttgtgggta tgtcagggg catcgctgct ggcataaggt acctggctga gatgaattat 2220
 gtgcacggg acctggctgc taggaacatt ctggtcaaca gtaacctggt gtgcaaggtg 2280
 tccgactttg gcctctcccg ctacctccag gatgacacct cagatcccac ctacaccagc 2340
 tccttgggag ggaagatccc tgtgagatgg acagctccag aggccatcgc ctaccgcaag 2400
 ttcacttcag ccagcgacgt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460

ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
 taccggctgc cccaccccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggaacag ccggccccgg tttgcgga ttgtcaacac cctagataag 2640
 atgatccgga acccggcaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttcccag 2700
 5 cccctgctcg accgctccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgccatca aaatggcca gtacaggagc agcttccctca ctgctggctt cacctccctc 2820
 cagctgggtca cccagatgac atcagaagac ctccctgagaa taggcatcac ctgggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtccacca 2940
 acggcaatgg catga 2955
 10
 <210> 22
 <211> 3168
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 22
 atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgctgctcgc cgccgtggaa 60
 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggg gcatcctcca 120
 20 tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cactgaccag 180
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcgc 240
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
 25 attgcagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
 tatggcggct gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg ccccgcatc 600
 atccagaatg gcgccatctt ccaggaaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctgggtg 660
 gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgcg gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctggtgccc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggcttc 780
 gagggcgttg agaatggcac cgtctgccga ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
 caaggggatg aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggccc 900
 accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agagcagacc tggacccctt ggacatgcc 960
 tgcacaacca tccccccgc gccccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020
 35 atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
 atctgcaaga gctgtggctc gggccggggg gctgcacccc gctcggggga caatgtacag 1140
 tacgaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgctggcc 1200
 cacacccagt acaccttcga gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagcccttc 1260
 tgcctcagt tgcctctgt gaacatcacc aaccaaccagg cagctccatc ggcagtgtcc 1320
 40 atcatgcatc aggtgagccg caccgtggac agcattacc tgcgtgggtc ccagccagac 1380
 cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440
 tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacgggtc ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
 ggcgccatct atgtcttcca ggtgcgggca cgcaccgtg caggctacgg gcgtacagc 1560
 45 ggcaagatgt acttcagac catgacagaa gccgagtacc agacaagcat ccaggagaag 1620
 ttgccactca tcatcggtc ctgcggcgtt ggctgggtct tctcattgc tgtgggtgtc 1680
 atcgccatcg tgtgtaacag acggggggtt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800
 acctacaggg accccaacga ggcagtgcgg gactttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
 gtcaaaattg agcagggtgat cggagcaggg gactttggcg aggtctgcag tggccacctg 1920
 50 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgtcaagtc gggctacacg 1980
 gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gctccatca tgggacagtt cgaccatccc 2040
 aacgtcatcc acctggaggg tgcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcaccgag 2100
 ttcattggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160
 atccagctgg tggcatgct tcggggcatc cagctgggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
 55 aactatgttc accgtgacct ggctgcccgc aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctg 2280
 aaggtgtcgg actttgggct ctcacgcttt ctagaggacg atacctcaga cccacctac 2340
 accagtgcct tgggcggaaa gatccccatc cgtcggacag ccccggaagc catccagtac 2400
 cggaagttca cctcggccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460
 60 tcctatgggg agcgcccta ctgggacatc accaaccagg atgtaataaa tgccattgag 2520
 caggactatc gcctgccacc gccatgggac tgcccagcgc ccctgcacca actcatgctg 2580
 gactgttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaagttcg gccaaattgt caacacgcta 2640
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgccctctc ctctggcatc 2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
	tggttgagg	ccatcaagat	ggggcagtac	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tcggggttgg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaaat	cctgaacagt	atccaggtga	tgcgggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagtctg	tggaggggcca	gccactcgcc	aggaggccac	ggggccacggg	aagaaccaag	3000
	cggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatTTTTT	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgcc	gccgcccgcg	tcgcccgcgc	cggggcttct	gccgctgctc	60
	cctccgctgc	tgctgctgcc	gctgctgctg	ctgcccgcgc	gctgcccggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccaggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcaag	ccagaacaac	tggtctcgca	cggggttcat	ctggcgccgg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggc	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaacctct	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagcttctc	gcggctggat	gccggccgtg	tcaacaccaa	ggtgcgagc	540
	tttggggccac	tttccaaggc	tggtctctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgcttgcatg	600
	tcgctcatct	ccgtgcccgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccg	agacctcac	tggggcgagg	cccacctcgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcatcccta	acgccgtgga	ggtgtcggtg	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtggtggg	tgctgtggg	tgctgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaa	840
	gagtgccagt	gccgcccctg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agaggggccc	900
	tgcttcccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	ccgccagcat	ctgcacctgc	960
	cacaataact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcggaca	gtgcctgtac	caccgtgcca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gaggggcttc	agcctgctca	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	cggcagctgg	gcctgtcgga	gccccgggtc	cacaccagcc	atctgtctgg	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggc	ggtcaacggt	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggccg	tgaatatcac	cacaaacag	gctgccccgt	ctgaagtgcc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcattc	tggactacga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgctccaca	1500
	gtgaccagcc	agatgaactc	cgtgcagctg	gacgggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccaggtcc	gtgcccgac	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tgccgagttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	tccccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtggtggctg	tcgtggctcat	cgctatcgtc	1740
	tgcttcaggga	agcagcgaca	cggctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtac	1800
	attgtccttg	gaatgaagg	ttatattgac	ccttttacct	acgaggaccc	taatgaggct	1860
	gttcgggagt	ttgccaagga	gacgcagctg	tcctgcgtca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctggggagt	ttggggaagt	gtgccgtggt	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagaggtg	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaaggtgggc	tacaccgaga	ggcagcgccg	ggacttcccta	2040
	agcgaggcct	ccatcatggg	tcagtttgat	caccccaata	taatccggct	cgagggcggtg	2100
	gtcaccaaaa	gtcggccagt	tatgatcctc	actgagttca	tggaaaactg	cgccctggac	2160
	tccttctctc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggctcatc	agctggtggg	catgttgccg	2220
	ggcattgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctggct	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaa	tctcagactt	tggcctctcc	2340
	cgcttctctg	aggatgaccc	ctccgatcct	acctacacca	gttccctggg	cgggaagatc	2400
	cccattccgt	ggactgcccc	agaggccata	gcctatcgga	agttcacttc	tgctagtgat	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	gtggagcagg	attaccggct	gccaccaccc	ggaccggaac	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgctggact	gctgggtgcg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gattgtcaat	acctgggaca	agctcatccg	caatgtgcc	2700
	agcctcaagg	tcattgcccag	cgctcagctc	ggcatgtcac	agccctcctc	ggaccgcacg	2760

gtcccagatt acacaacctt cagcacagtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820
cgggtacaagg agagcttcgt cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggt ggcccagatg 2880
acgggcagaag acctgctccg tattgggggtc accctggccg gccaccagaa gaagatcctg 2940
agcagtatcc aggacatgog gctgcagatg aaccagacgc tgcctgtgca ggtctga 2997

5

<210> 24
<211> 2964
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<400> 24
atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tegtgggccc cagctttgga agagacctg 60
ctgaacacaa aattggaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120
15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gctgcgccac ctacgaagtg 180
tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacagggtg ggtcccacgg 240
cggggcgccg tccacgtgta cgccacgctg cgcttcacca tgctogagtg cctgtccctg 300
cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttaccgctct tctactatga gagcgatgag 360
gacacggcca cgccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
20 gtggcccgcg agcatctcac ccggaagcgc cctggggccg aggccaccgg gaaggtgaat 480
gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggtggct tctacctggc cttccaggac 540
cagggtgctt gcatggccct gctatccctg cactcttctt acaaaaagtg cgcccagctg 600
actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggg agctggttgt gcccgtggcc 660
ggtagctgag tgggtggatgc cgtccccgcc cctggcccca gcccagcct ctactgccgt 720
25 gaggatggcc agtggggccga acagccgggc acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780
gcagctgagg ggaacaccaa gtgcccagcc tgtggccagg gcaccttcaa gcccctgtca 840
ggagaagggt cctgccagcc atgcccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgac 900
gtctgccagt gccgcgtcgg ggacttccgg gcacgcacag acccccgggg tgcacctgac 960
accacccctc cttcggtctc gccgagcgtg gtttcccgcc tgaacggctc ctccctgcac 1020
30 ctggaatgga gtgccccctt ggagtctggt ggccgagagg acctcaccta cgccctccgc 1080
tgccgggagt gccgaccggg aggtcctctg gcgcccctgc ggggagacct gacttttgac 1140
ccccggcccc gggacctggt ggagccctgg gtgggtggtc gagggctacg tccggacttc 1200
acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatcct ccttagccac ggggcccgtc 1260
ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggtac ctctgcagt gtctgacatc 1320
35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcaccc 1380
agtggggcgt ggctggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga ggtcccagc 1440
agcgtgcggt tcctgaagac gtcagaaaaa cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1500
gccagctacc tgggtgcagg acgggcgcgc tctgaggccg gctacggggc cttcgccag 1560
gaacatcaca gccagacca actggatgag agcaggggct ggccgggagca gctggccctg 1620
40 attgcgggca cggcagtcgt ggggtgtggt ctggtcctgg tggtcattgt ggtcgcagtt 1680
ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gaagcagaat attcggacaa acacggacag 1740
tatctcatcg gacatggtac taaggtctac atcgaccctt tcaattatga agacccta 1800
gaggctgtga ggaatttgc aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagaggtg 1860
attggtgcag gtgagtttgg cgaggtgtgc cggggggcgg tcaaggcccc aggggaagaag 1920
45 gagagctgtg tggcaatcaa gaccctgaag ggtggctaca cggagcggca gcggcgtag 1980
ttctgagcg aggcctccat catggggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgcctggag 2040
ggcgtggtca ccaacagcat gccgctcatg attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2100
ctggactcct tcctgcccgt aaacgcagga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2160
ctgccccgca tcgctcggg catgcggtac cttgcgaga tgagctacgt ccaccgagac 2220
50 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaagtgtc tgactttggc 2280
ctttcccgat tcctggagga gaactcttcc gatcccacct acacgagctc cctgggagga 2340
aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaagtt cacttccgcc 2400
agtgtatgct ggagttacgg gattgtgatg tgggaggtga tgtcatttgg ggagaggccc 2460
tactgggaca tgagcaatca ggacgtgatc aatgccattg aacaggacta ccgggtccc 2520
55 ccgccccag actgtccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaaagac 2580
cggaatgccc ggccccgctt cccccagggtg gtcagcgcgc tggacaagat gatccggaac 2640
cccgccagcc tcaaaatcgt ggccccgggag aatggcgggg cctcacaccc tctcctggag 2700
cagcggcagc ctcaactact agcttttggc tctgtgggag agtggcttcg ggccatcaa 2760
atgggaagat acgaagccc tttcgagacc cgtggccttg gctccttoga gctggtcagc 2820
60 cagatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2880
atcttggcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2940
ggaggaccgg ccccgagta ctga 2964

<210> 25
<211> 1041
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-B1
10 <310> NM004429

<400> 25
atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60
15 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
aaccccaagt tcctgagtgga gaaggccttg gtgatctatc cgaaaatttg agacaagctg 180
gacatcatct gccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagtctctg accccaacgt gttggtcacc 300
tgcaataggg cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
20 tacatggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggcccttg tagtcggggc 600
tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
25 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
ttcgcggctg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780
ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840
tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggagtgaggc cagcgggcac cgagcccagc 900
gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960
30 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgccccca gagcccgggc 1020
aacatctact acaagggtctg a 1041

<210> 26
<211> 1002
35 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

<400> 26
40 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60
agaactgcga ttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctgcgaactcc 120
aaatttctac ctggacaagg actggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180
45 atttgcccca aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaattggg 420
tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
50 agacgtccag aactagaagc tggtagaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
aaaccaaattc caggttctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660
ctcggttccg aagtggcctt atttgagggt attgcttcag gatgcacatc cttcatcgtc 720
atcatcatca cgctgggtgt cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca caccgaagcg cagcggcaac 840
55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgctaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
tgccctcact acgagaaggt cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
atgcccccg c agagcccggc gaacatttac tacaagggtct ga 1002

60 <210> 27
<211> 1023
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```
5 atgggggcccc cccattctgg gccgggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
gtttttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggccaataag 120
aggttccagg cagaggggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
ctctgcccc ggcccggcc tcttgccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
ctgtacctgg taggggggtgc tcagggccgg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaatac tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcagggag gtgtgtgcct aaccagaggc 480
atgaagggtgc ttctccagtg gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
gtgtctgaaa tgcccattgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctcg 660
15 cccctcccca gcatgcctgc agtggtggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttctgt 720
ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcgaggac ggccggccaa gccttcggag 780
agtgcaccac ctggtcctgg ctcttcggg aggggagggg ctctgggcct ggggggtgga 840
gggtgggatgg gacctcgga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcggggtggc 900
ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggtga ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
tga 1023
```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```
35 atgcgcgcgc ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctgggtgcag 120
cgccggggacc cggcggcttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctggtgtg cgtgccttgg 180
gacgcacggc cgccccccgc cgccccctcc ttccgccagg tgcctgcct gaaggagctg 240
gtggcccag tgtgcagag gctgtgcgag cgccggcgca agaactgtct ggcttcggc 300
ttcgcgctgc tggacggggc ccgcgggggc ccccccagg cctcaccac cagctgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggg gaccgacgca ctgcggggga gcggggcggt ggggctgtct 420
ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cactgctgg cagctgcgc gctcttctgt 480
ctggtggctc ccagctgcgc ctaccagggt tgcgggcgc cgctgtacca gctcggcgct 540
gccactcagg cccggccccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggcag tgccagccga agtctgccgt tgccaagag gccaggcgt 720
ggcgctgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cacttgccag acccgccgaa 840
gaagccacct ctttgagggt tgcgctctct ggcaacgcgc actcccaccc atcctggggc 900
50 cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cagctccctg ggacacgcct 960
tgtcccccg tgtacgcca gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
ctggggccct ccttctact cagctctctg agggccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttgccc 1140
cgctgcccc agcgtactg gcaaagtgcg ccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
55 gcgcagtgcc cctacggggt gctcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag cccagggtct ctgtggcggc ccccgaggag 1320
gaggacacag acccccgctc cctggtgcag ctgctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggctgggtg cccagggcct ctggggctcc 1440
aggcacaacg aacgcgcgtt cctcaggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
60 gccagctctc cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgctgtgctc 1560
cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttccg gcgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
ctggccaagt tcctgcactg gctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggtctttc 1680
ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740
```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgaggag 1800
 ctgtcggaag cagagggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860
 ctccgcttca tccccaagcc tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
 ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
 ctgttcagcg tgctcaacta cgagcggggc cgccgccccg gcctcctggg cgctctctgt 2040
 ctgggcctgg acgatatcca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcggggccag 2100
 gacccgcccgc ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160
 cccaggaca ggctcacgga ggatcatcgc agcatcatca aaccccagaa cacgtactgc 2220
 10 gtgcgtcggg atgccgtggg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggccttcaag 2280
 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagtctgt ggctcacctg 2340
 caggagacca gcccgtctgag ggatgccgtc gtcacatgag agagctcctc cctgaatgag 2400
 gccagcagtg gcctcttcga cgtcttccta cgcttcattg gccaccacgc cgtgcgcata 2460
 aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggg atcccgcagg gctccatcct ctccacgctg 2520
 15 ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580
 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttggtga cacctcacct caccacgcg 2640
 aaaaccttcc tcaggacctt ggctccgagg gtccctgagt atggctcgtt ggtgaacttg 2700
 cggaagacag tgggtgaactt ccctgttaga gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
 cagatgccgg ccacggcctt attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccttg 2820
 20 gaggtgcaga gcgactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
 aaccgcggtt tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940
 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgcag gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000
 atctacaaga tccctcctgct gcaggcgtac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
 tttcatcagc aagtttggaa gaaccccaca ttttctctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
 25 tccctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgtcgtgagg ggccaagggg 3180
 gccgcgggcc ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240
 aagctgactc gacaccgtgt cacctacgtg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
 acgcagctga gtcggaagct cccggggacg acgtgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
 ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30 <210> 29
 <211> 567
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> K-ras
 <310> M54968

40 <400> 29
 atgactgaat ataaacttgt ggtagtgtga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgata caacaataga ggattcctac 120
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcaggt 180
 45 caagaggagt acagtgcatt gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
 gtattttgcca taaataatac taaatcattt gaagatatcc accattatag agaacaaatt 300
 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atgggtcctag taggaaataa atgtgatttg 360
 ctttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tgggaattcct 420
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaaagat gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
 50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgttaa 567

<210> 30
 <211> 3840
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> mdx-1
 60 <310> AF016535

<400> 30

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atgggtggg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atrtagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	attgggtgctg	gggtgctggg	tgctgcttac	attcagggtt	cattttgggtg	cctgggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctgggtttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcatt	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atrtacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtccctg	ttcttggact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcatttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tgaggagcaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctgggtatg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatattc	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaaac	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaaggtgca	gagtgggcag	1260
	acggtggccc	tggttggaaa	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtcga	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacaga	ggggatggtc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggg	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccatagac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcagggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggtcggacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctggtttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcatgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	atggaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaatgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaa	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccctttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttgttgggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgac	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactatt	gtttctagcc	2280
	cttggaaatta	tttcttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgctg	taattacca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatgggt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	taccatcat	tgcaatagca	ggagttgttg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaactct	ttgaggaaa	cacacatctt	tggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttgggtg	cacataaaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggtg	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgcc	gaacacattc	gaaggaaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccgcacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtgtccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacttgggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgagtcactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaactc	agctctctgg	tgccagagaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtga	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaaag gcattctattt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

- 5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- 10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232
- <400> 31
- 15 atgggtcacc cgcgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgacg gtgcgcttgt ggggaagaagg agaagagctg 180
gagctggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cactattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgacccac tggatccagg aaggtgaaga agggcgcca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggg 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttctg aaatgctgca acaccacaa atgcaaccag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctctgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cacgaaccga aaaaccaaag ctatatggtg 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgcca catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgct 900
30 cagtaccgca gtgggctgc tctcagcct ggccctgccc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaataa ctgccaagct gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggctggat ccgggggacc cctttgccct tccctcggct cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc aggcagtggt gccagcctct ctgggcctca gttttccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtgggccaa tgggagagct cttgttatta ttaatatgtg tgccgctgtt gtgtgtgtg 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318
- <210> 32
40 <211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- <300>
45 <302> Bak
<310> U16811
- <400> 32
- 50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgcc 60
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagttcc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttaccacaga ttgccaccag cctgtttgag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgctt cgtggctgac 480
ttcatgctgc atcactgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggtcc catcctgaac gtgctggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600
60 ggccagtttg tggtagaag attcttcaaa tcatga 636
- <210> 33

<211> 579
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> Bax alpha
<310> L22473

<400> 33
10 atggacgggt cgggggagca gcccagagggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcaggggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
gaggcaccgg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gactggcagc tgacatgttt 300
15 tctgacggca acttcaactg gggccggggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
ctcctctcct actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggccgggagt 540
ctcaccgcct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

<210> 34
<211> 657
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<300>
<302> Bax beta
<310> L22474

<400> 34
atggacgggt cgggggagca gcccagagggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcaggggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
gaggcaccgg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
35 gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gactggcagc tgacatgttt 300
tctgacggca acttcaactg gggccggggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
40 ctcctcaagc ctcctcaccg ccaccaccgc gccctcacca ccgccctgc cccaccgtcc 540
ctgccccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgccct 600
ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgct tttccttacg tgtctga 657

<210> 35
<211> 432
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> Bax delta
<310> U19599

<400> 35
55 atggacgggt cgggggagca gcccagagggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccggcg tggacacaga ctccccccga 120
gaggctcttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggccgg 180
gtgtgcgcc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccaaggtg 240
ccggaactga tcagaaccat catgggctgg acattggact tctccggga gcggctgttg 300
60 ggctggatcc aagaccaggg tggttgggac ggccctctct cctactttgg gacgcccacg 360
tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
aagatgggct ga 432

5 <210> 36
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> Bax epsolin
 10 <310> AF007826

 <400> 36
 atggacgggt ccggggagca gcccagagggc ggggggcccc ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 15 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgccctt tctactttgc cagcaaaactg 360
 gtgtcgaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

 <210> 37
 25 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 30 <302> bcl-w
 <310> U59747

 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
 35 aagctgaggc agaagggtta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgacc 180
 ttctctgac tggcgggtca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
 gtctttgggg ctgcaactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actggtggga 360
 40 caagtgcagg agtggatggt ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
 agtggggggc gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcg 480
 cgtctgcggg aggggaactg ggcatacagt aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540
 ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

 45 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 50 <300>
 <302> HIF-alpha
 <310> U22431

 55 <400> 38
 atggagggcg ccggcgggcg gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcatc ttgataaggc ctctgtgatg 180
 aggcttacca tcagctatgt gcgtgtgagg aaacttctgg atgctgggtga tttggatatt 240
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttggg tggttttgtt 300
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataatttgaa caaatacatg 360
 ggattaaactc agtttgaaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaaaga 480
caaaacacac agcgaagcct ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtgt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttagggcgct caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gaccaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agagggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgtgagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgc 1080
cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
gaagatacaa gtagcctctt tgacaaaact aagaaggaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctcaccaaac 1320
15 gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgccccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttcgcatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaacccattt tctactcagg acacagattt agacttgagg 1680
atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttccct cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtctctcaaag cacagttaca 1800
gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaata ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagtg ccacatcatc accatataga 1980
gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcac agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
30 gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctactgttgc agaattgctc gagaaagcga 2160
aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attattttta taccctctga tttagcatgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
gaagttaatg ctctatatac aggcagcaga aacctactgc agggatgaaga attactcaga 2460
35 gctttggatc aagttaactg a

```

```

<210> 39
<211> 481
40 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> ID1
45 <310> X77956

```

```

<400> 39
atgaaagtgc ccagtggcag caccgccacc gccgccgagg gccccagctg cgcgctgaag 60
gccggcaaga cagcgagcgg tgcgggagcg gtggtgcgct gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgcctg ccctgctgga cgagcagcag 180
gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tggtactcac gcctcaagga gctggtgccc 240
accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagatcc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cggggggccc 360
gggctgcggg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
55 gagggcggcat gcgttcctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggg gaaaaaaaaa 480
a

```

```

<210> 40
60 <211> 110
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

<300>
<302> ID2B
<310> M96843
5
<400> 40
tgaaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110
10
<210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> Homo sapiens
15
<300>
<302> ID4
<310> Y07958
20
<400> 41
atgaaggcgg tgagcccggt gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gcggcgggcg cggcggcggc agcgcgctgt aaggcgggcg aggcggcggc cgacgagccg 180
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgaggag gctgggtgcc 240
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt taccgactac 300
atcctggacc tgcagtggc gctggagacg caccgggcc tgctgaggca gccaccaccg 360
cccgcggcgc cacaccaccc ggccgggacc tgtccagccg cgccgcccgc gaccccgctc 420
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486
30
<210> 42
<211> 462
<212> DNA
35 <213> Homo sapiens
<300>
<302> IGF1
<310> NM000618
40
<400> 42
atgggaaaaa tcagcagtct tocaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
aaggtgaaga tgcacacccat gtcctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctgggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagcccac agggatatggc 240
tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
50 gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462
<210> 43
<211> 591
<212> DNA
55 <213> Homo sapiens
<300>
<302> PDGFA
<310> NM002607
60
<400> 43
atgaggacct tggttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgaggtgatc gagaggctgg cccgcagtca gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccgagaa gcggccctg 240
 cccattcggga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 5 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggtc gacccacgt ccgccaactt cctgatctgg 360
 cccccgtgcg tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aaggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540
 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591
 10
 <210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568
 20
 <400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatggtgaa atgttggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctcccttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcttgaa gactgaccat 180
 25 cctgctgtgg caccgatgcg tgtggactca gacaatgcat acattgggtg cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggctctg atgagcagag actgagcgct 300
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcgcagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tctgtgaa 528
 <210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790
 <400> 45
 atgcggcttc cgggtgcat ggcagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 ctctgtttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120
 45 gagctgttcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccca caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 acccacaatg actcccgtag actggagacc gatgagcgga aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctcccta at gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggg ggtgacactg 480
 cacgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggaggtggat 600
 tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tgggtccgcca ggggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggaggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tcctcttgga tatgccttac cacatccgct ccatcctgca catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtggt gaatgaccat 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcacctg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgcccac tgctctgtgg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080
 agcgtggtcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccggta tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttcgctgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

gaggatgctg aggtccagct ctccctccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgtg 1260
 gagctaagtg agagccacc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
 atgccccagc cgaacatcat ctgggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
 5 ctgcccggcca cgtgtctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
 acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgctgtc gcagcacgtg 1500
 gatcgccac tgctgggtgc ctgcacgtg cgcaacgtg tgggcccagga cacgcaggag 1560
 gtcacgtgg tgccacactc cttgcccttt aagggtggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
 ctgggtggtgc tcacatcat ctcccttatc atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
 10 cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgag ggaccagctt 1800
 gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggagg cacggttcat 1860
 ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
 <211> 1176
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFbeta1
 <310> NM000660

25 <400> 46
 atgccgcct ccgggtgctg gctgctgctg ctgctgctac cgtgctgtg gctactggtg 60
 ctgacgctg gcccgcggc cgccggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaagcgga agcgcatcga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggtcggc 180
 agcccccgga gccaggggga ggtgcccggc ggcccgctgc ccgaggccgt gctcgccctg 240
 30 tacaacagca cccgcgaccg ggtgcccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaaccca caacgaaatc 360
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgcct tcccgggcag agctgctgtc gctgaggagg 480
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
 cgatacctca gcaaccggct gctggcacc agcgactcgc cagagtgggt atctttgat 600
 35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgctt 660
 agcgccact gtcctgtgta cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
 actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
 ctcatggcca ccccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgccagacc 840
 ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgctgctg gcagctgtac 900
 40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
 aactttctgc tcgggcccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggct 1020
 ctggccctgt acaaccagca taaccggggc gctcggcgcg cgcgctgctg cgtgcccag 1080
 gcgctggagc cgtgcccac cgtgtactac gtgggcccga agcccaaggg ggagcagctg 1140
 45 tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

<210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

55 <400> 47
 atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcac tgggtcacgt cgcgctcagc 60
 ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
 cgccgggcaga tccctgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tccctgagcc 180
 60 gaggaagtcc ccccgagggt gatttccatc tacaacagca ccagggaact gctccaggag 240
 aaggcgagcc ggaggggcggc cgctgctgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
 aaggagggtt aaaaaataga catgccgccc ttcttccct cggaaaatgc catcccggcc 360

5 actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
 gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtctttcggt tgcagaaccc aaaagccaga 480
 gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
 acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atgggtctctcc 600
 10 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
 aaaataagct tacctgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatccca 720
 aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggtattg atggcacctc cacatatacc 780
 agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
 ctctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
 15 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
 ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtgaaat ggatacacga acccaaaggg 1020
 tacaatgccca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
 agcaggggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
 gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaac acccaagatt 1200
 20 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

<210> 48

<211> 1239

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> TGFbeta3

25 <310> XM007417

<400> 48

30 atgaagatgc acttgcaaag ggctctgggt gtcttgcccc tgctgaactt tgccacgggtc 60
 agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gaacttcggc acatcaagaa gaagaggggtg 120
 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctccaggtca ccagccccc tgagccaacg 180
 gtgatgaccc acgtccccta tcaggtcctg gccctttaca acagcaccgc ggagctgctg 240
 gaggatgagc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
 tatgccaaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
 35 gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcatgtggag 420
 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgccgggtgcc caaccccagc 480
 tctaagcggg atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
 gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtgggtg 600
 tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
 40 ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
 cgtggagatc tggggcgccct caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaactctc 840
 atgatgatcc cccacacccg gctcgacaac ccgggcccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
 gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
 45 tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggtctactat 1020
 gccaaacttct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
 gtgctgggac tgtacaacac tctgaaccct gaagcatctg cctcgctctg ctgcgtgccc 1140
 caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggacccccaa agtggagcag 1200
 50 ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

<210> 49

<211> 1704

<212> DNA

<213> Homo sapiens

55

<300>

<302> TGFbeta2

<310> XM003094

60 <400> 49

atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60
 gccagcacga tcccaccgca cggttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcactgac 120

5 aacaacgggtg cagtcaagtt tccacaactg tgttaaatttt gtgatgtgag attttccacc 180
tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240
caggaagtct gtgtggctgt atggagaaag aatgacgaga acataaact agagacagtt 300
tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattctgg aagatgctgc ttctccaaag 360
tgcattatga aggaaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
gatgagtga atgacaacat catcttctca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
ttgctagtca tatttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgccata 540
tctgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gtttaaccggc agcagaagct gaggttcaacc 600
tgggaaaccg gcaagacgag gaagctcatg gaggttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660
10 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaca acatcaacca caacacagag 720
ctgctgcca ttgagctgga caccctgggt gggaaagggtc gctttgctga ggtctataag 780
gccaagctga agcagaacac ttcagagcag tttagagacag tggcagtgaa gatctttccc 840
tatgaggagt atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900
catgagaaca tactccagtt cctgacgggt gaggagcgga agacggagtt ggggaaacaa 960
15 tactggctga tcaccgcctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat 1020
gtcatcagct gggaggacct gcgcaagctg ggcagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080
ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcgtgca cagggacctc 1140
aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgct gctgtgtga ctttgggctt 1200
20 tccctgcgtc tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcaggtggga 1260
actgaagat acatggctcc agaagtcta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag 1320
tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctgggtgc tctgggaaat gacatctcgc 1380
tgtaatgca tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgcggggag 1440
caccctctgt tggaaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgaggcg accagaaatt 1500
cccagcttct ggctcaacca ccagggcatc cagatgggtg gtgagacgtt gactgagtgc 1560
25 tgggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gccagtggtg tggcagaacg cttcagtgag 1620
ctggagcatc tggacaggct ctggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
ggctccctaa acactaccaa atag 1704

30 <210> 50
<211> 609
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35 <300>
<302> TGFbeta3
<310> XM001924

40 <400> 50
atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgtcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
agtcccaaga gagtgcactt tcctatcccc caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
tttgtcttca agcctgtctt caacacctca ctgctctttc tacagtgtga gctgacgctg 180
tgtacgaaga tggagaagca cccccagaag ttgcctaagt gtgtgcctcc tgacgaagcc 240
45 tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttcact 300
aagccccctg ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtcc aagcatgaag 360
gaaccaaadc caatttctcc accaattttc catggctgtg acaccctaac cgtgatgggc 420
attgcgtttg cagcctttgt gatcggagca ctccctgacgg gggccttggt gtacatctat 480
tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctccccgcc agcctcggaa 540
aacagcagtg ctgcccacag catcggcagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600
50 acggcctag 609

<210> 51
<211> 3633
55 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> EGFR
60 <310> X00588

<400> 51

	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagtt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttgagg	atgttgaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	gactgaagg	agctgcccat	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	gggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acaaaaatca	tctgtgccc	gcagtgtctc	660
	ggggcgctgc	gtggcaagtc	cccagtgac	tgtgccaca	accagtgtgc	tgagggtgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccagaggga	aatacagctt	tggtgccacc	tgctgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tggtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgctc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
	gggtattggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtgg	cgatctccac	atcctgccgg	tgccatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgtgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgagatc	1320
	gtcagcctga	acataaacatc	cttgggatta	cgtccctca	aggagataag	tgatgggat	1380
	gtgataattt	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacccaaatt	ataagcaaca	gagggtgaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgccctgtgc	tcccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
	agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgcgtgga	caagtgaag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
	gagtgccctg	ctcaggccat	gaacatcacc	tgcacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggcccccac	tgctcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgccg	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggctctt	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggcc	tctcttgct	gctgggtggg	1980
	gccctgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgctgcgg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaatg	gctgggctcc	2160
	gggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggaact	tggatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtgccta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcttc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgcct	gctgggctac	2340
40	tgccctacct	ccaccgtgca	actcatcagc	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagttacc	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaagg	gcataaacta	cttggaggac	cgtcgcttgg	tgcaaccgca	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tataccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tcgccccaa	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctacctgtc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcattttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatggcg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcttgagctc	tctgagtgca	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcat	gatagaaatg	ggctgcaaa	ctgtcccatc	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgcttc	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttctc	ccagtgcttc	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
	cccgtggtct	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaacct	cgcgcccgac	3360
	agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccg	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaacctc	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgcccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
5 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
<310> NM004448
10

<400> 52
atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg ccctcttggc ccccgaggcc 60
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag 120
15 acccacctgg acatgctccg ccacctctac cagggctgcc aggtggtgca gggaaacctg 180
gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg 240
cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tccactgca gaggctgcgg 300
attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggcctgct agacaatgga 360
gacccgctga acaataaccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420
20 cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaag ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480
ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
ggctcccgct gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgag cactgtctgt 660
gcccgtggct gtgcccgtg caagggggcca ctgcccactg actgctgcca tgagcagtg 720
25 gctgccggct gcacggggcc caagcactct gactgcctgg cctgctcca cttcaaccac 780
agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga cagtttgag 840
tccatgccc atcccagggg ccggtatata ttggcgcca gctgtgtgac tgccctgtccc 900
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcaccctcg tctgccccct gcacaaccaa 960
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020
30 gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggtga gggcagttac cagtgccaat 1080
atccaggagt ttgctggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
tttgatgggg accagcctc caactctgcc ccgtccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260
gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
35 tactcgctga ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380
ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacccccacc tctgcttctg gcacacggtg 1440
ccctgggacc agctctttcg gaaccgcgac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
gaggacgagt gtgtggcgga gggcctggcc tgcaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560
tggggtccag ggcccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tccttcgggg ccaggagtgc 1620
40 gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc cccaggagat atgtgaatgc caggcactgt 1680
ttgcccgtgcc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc cttctctgct ggcccgtgct 1800
cccagcggtg tgaaacctga cctctctac atgcccactc ggaagtttcc agatgaggag 1860
ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc acccactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920
45 ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tctgtctctg ggtggttggc 1980
attctgctgg tcgtggtctt gggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tctgaaaga gacggagctg 2160
aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
50 cctgatgggg agaattgtga aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280
cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctggtgt gggctcccca 2340
tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg cgggaaaacc gcggacgcct gggctcccag 2400
atgcccctatg gctgcctctt agaccatgct gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2460
gacctgctga actggtgtat gcagattgcc gtgctggtca agagtcccaa ccatgtcaaa 2520
55 ctggtacaca gggacttggc cgtcggaac gtgctggtca agagtcccaa ccatgtcaaa 2580
attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640
gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccc gcgggttcacc 2700
caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
60 aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaaa gggggagcgg 2820
ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatggtcaa atgttgatg 2880
attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc 2940
agggaccccc agcgttttgt ggtcatccag aatgaggact tggggccagc cagtcccttg 3000
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

5 gaggagtatc tggtagccca gcagggcttc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120
 ggcattggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca 3180
 ctagggtctgg agccctctga agaggaggcc cccaggtctc cactggcacc ctccgaaggg 3240
 gctgggtccg atgtatttga tggtagacctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc 3300
 ctccccacac atgaccccag ccctctacag cggtagagtg aggaccccac agtacccttg 3360
 ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc ctagctgca gccccagcc tgaatatgtg 3420
 aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tcgccccgag agggccctct gctgtctgcc 3480
 cgacctgtct gtgccactct ggaaagggcc aagactctct ccccaggga gaatggggtc 3540
 gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag 3600
 10 ggaggagctg ccctcagcc ccaccctct cctgccttca gccagcctt cgacaacctc 3660
 tattactggg accagagccc accagagcgg ggggctccac ccagcacctt caaagggaca 3720
 cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga 3768

15 <210> 53
 <211> 1986
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> ERBB3
 <310> XM006723

25 <400> 53
 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60
 cggggcttct cattgttgat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg cttccgatcc 120
 ctgaaggaaa ttagtgtctg gcgtatctat ataagtgcc ataggcagct ctgctaccac 180
 cactctttga actggaccaa ggtgcttcgg gggcctacgg aagagcgact agacatcaag 240
 cataatcggc cgccagaga ctgctggca gagggcaaag tgtgtgacct actgtgtctc 300
 30 tctgggggat gctggggccc aggccttggt cagtgttct cctgtcgaaa ttatagccga 360
 ggagggtgtc gtgtgaccca ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgcccat 420
 gaggccgaat gcttctctg ccaccggaa tgccaaccca tggagggcac tgccacatgc 480
 aatggctcgg gctctgatac ttgtgtctca tgtgcccatt ttcgagatgg gccccactgt 540
 gtgagcagct gccccatgg agtcctaggt gccaaaggcc caatctaca gtaccagat 600
 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgcatgag aactgcaccc aggggtgtaa aggaccagag 660
 cttcaagact gtttaggaca aacactgggt ctgacggca aaacctatct gacaatggct 720
 ttgacagtga tagcaggatt ggtagtgtt ttcatgatgc tggcgggcac ttttctctac 780
 tggcgtgggc gccggattca gaataaaaagg gctatgaggc gatacttggg acgggggtgag 840
 agcatagagc ctctggaccc cagtgagaag gctaacaagg tcttggccag aatcttcaaa 900
 40 gagacagagc taaggaaagt taaagtgtt ggctcgggtg tctttggaac tgtgcacaaa 960
 ggagtgtgga tccttgaggg tgaatcaatc aagattccag tctgcattaa agtcattgag 1020
 gacaagagtg gacggcagag ttttcaagct gtgacagatc atatgtctgg cattggcagc 1080
 ctggaccatg ccacattgt aaggctgtct ggactatgcc cagggtcatc tctgcagctt 1140
 gtcactcaat atttgcctct gggttctctg ctggatcatg tgagacaaca ccggggggca 1200
 45 ctggggccac agctgtgtct caactgggga gtacaaattg ccaagggaat gtactacctt 1260
 gaggaacatg gtatggtgca tagaaacctg gctgcccga acgtgtact caagtcaccc 1320
 agtcaggttc aggtggcaga ttttggtgtg gctgacctgc tgctcctga tgataagcag 1380
 ctgctataca gtgaggccaa gactccaatt aagtggatgg cccttgagag tatccacttt 1440
 gggaaataca cacaccagag tgatgtctgg agctatggtg tgacagtgtt ggagttgatg 1500
 50 accttcgggg cagagcccta tgcagggcta cgattggctg aagtaccaga cctgctagag 1560
 aaggggggagc ggttggcaca gccccagatc tgcacaattg atgtctacat ggtgatggtc 1620
 aagtgttga tgattgatga gaacattcgc ccaaccttta aagaactagc caatgagttc 1680
 accaggatgg ccgagagccc accacgggat ctggtcataa agagagagag tgggacctga 1740
 atagcccctg ggccagagcc ccattggtctg acaacaaga agctagagga agtagagctg 1800
 55 gagccagaac tagacctaga cctagacttg gaagcagagg aggacaacct ggcaaccacc 1860
 aactggggt ccgcccctag cctaccagtt ggaacactta atcgccacg tgggagccag 1920
 agccttttaa gtccatcatc tggatacatg cccatgaacc agggtaactt tgggggtctt 1980
 ccttag 1986

60 <210> 54
 <211> 1437

<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54
10 atgatgtacc tgggaagaaag acgactcgtt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gatttttgggc tagccagact cttggaagga 120
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaatggat ggctctggag 180
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300
gatttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360
15 atgggtcatgg tcaaatgttg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taagggaactg 420
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttat tcagggtgat 480
gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
gctcctgttg cacagggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
ctacgcaagc cagtggcacc ccattgtcaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
gacccacccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaaggttac 960
25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacia gaatacctga atccagtggg ggagaacctt 1020
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataactccga atatcacaat 1080
gcacccaatg gtccacccaa ggccgaggat gactatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tactgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaacctt gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
30 agcacccttc agcaccaga ctacctgcag gactacagca caaaatattt ttataaacag 1320
aatggggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctcctg 1380
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgttaa 1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60
tgctgctgct ttttgttgc gttcttgggtg tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctcctctcct 180
tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtga aatcggagtt 360
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaatgga 480
tacaatacct atgcacatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaaacac ctctgctcac 600
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag
627

60 <210> 56
<211> 679
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgcg ctaggagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgag agccccgggg 60
 cagccggcgg gtgtcggcgc agcggcgcg gtgtcccgcc ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcacccctg tgtccaaggt gcgactgtgc gggggcggg ccgcggggcc 180
 ggaccgcggc cgggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcaccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagtctgc cgcatctcac 420
 agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgtcgtt ctggcggggc ctggtacctc ggcttgaca aggagggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gccactttc tgcccaagct 600
 cctggaggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
 cagteccctc gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

30 <400> 57
 atggtctgagg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagccccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
 tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240
 cagggatact tcctgcagat gcacccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatggt 420
 ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccacactgt accgccagca agaatacagg cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcggttcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

55 <400> 58
 atggcgggcg ctatcgccag ctccgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccc cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc ccagcaaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctcagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240
 ttgcagctgc agggcgatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgttttaacc tcatccctgt ggggtctgcga gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgaggggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
 tgcaaatcca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
 <211> 624
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF16
 15 <310> NM003868

<400> 59
 atggcagagg tggggggcgt ctctgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
 20 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggtttcc tgaacgagcg cctggggccaa 120
 atcgagggga agctgcagcg tggctcaccg acagacttcg ccacactgaa ggggatcctg 180
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttcggaatcc tggagtttat cagcctggct 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 25 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg tttccggga acagtttgaa 420
 gaaaactggg acaaacctta tgctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg cctgaacaa agatggctca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

40 <400> 60
 atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tgtcaaaactc agggggagaa tcacccgtct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
 ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180
 45 accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcatct ccgccaccgc cgaggacggc 240
 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg cccggcacga gggctgggtc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
 caggttcccc gcagccgcca gaaccagcgc gagggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
 50 ggccagctgc ccttccccc aaacgcccag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccaccc gcccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF18
 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctggttgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240
 gacaagtatg ccagctcct agtggagaca gacacctcg gtatgcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcac gagaaagttc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctggtac gtgggcttca ccaagaagg gggccgcgg 480
 10 aagggcccca agaccggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctacccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

25 <400> 62
 atgcggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gccggggcgcc ccctgcctt ctccggacgcg gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tcgggcacct gtacacctcc gggccccacg ggctctccag ctgcttcttg 180
 cgcattccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240
 gagatcaagg cagtgcctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgcccgcag caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360
 gctttcgagg aggagatccg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccgtct ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480
 ccactctctc atttctgccc catgctgccc atgggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg ccctggaga ccgacagcat ggacctattt 600
 35 gggcttgta cgggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63
 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 gggaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtggg tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcagtgcgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct ttatatacgc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaaag caatcttggt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggctt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cggcgtgctt gggcgagcgc 120
 5 aggagcgcgg cggagcggag cggccgcggc gggccggggg ctgcgcagct ggcgcacctg 180
 cacggcatcc tgcgccccg gcagctctat tgccgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240
 cccgacggca gcgtgcaggg caccggcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtggctt ctatcttggg 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catcttttagg 420
 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
 10 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

25 <400> 65
 atggactcgg acgagaccgg gttcagacac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggt 60
 cttctgctgg gagcctgccca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagcccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactc tgggagtcaa gacatccagg 300
 30 ttctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
 ggcctcccgc tgcacctgcc agggaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
 ccagctcgtc tccgtccact accaggcctg cccccgcac tcccgagacc acccggaatc 540
 ctggccccc agcccccca tgtgggctcc toggaccctc tgagcatggt gggaccttcc 600
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctga 630

40 <210> 66
 <211> 513
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF22
 <310> XM009271

50 <400> 66
 atgcgccgcc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
 gcgggaaccc cgagcgcgtc gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgct gcgtggatcc cggcgccgcg 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtggcgctcg tggatcatca agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgccgg 300
 ggcgcctct actgggtcgc actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcacgaa 360
 55 gagaacggcc acaacaccta cgctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gcccatgttc 420
 ctggcgctgg acaggagggg ggggccccgg ccaggcggcc ggacgcggcg gtaccacctg 480
 tccgcccact tccgtgccgt cctggtctcc tga 513

60 <210> 67
 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF4
<310> NM002007

5

<400> 67
atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgtctccgg cggtcctgct ggccttgctg 60
gcgccctggg cgggcccagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacg cagctggag 120
gcccagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccggtg 180
10 gcagcgagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
aagcggtgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcatcggct tccacctcca ggcgctcccc 300
gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420
agcaagggca agctctatgg ctgcgccctt ttcaccgatg agtgacggt caaggagatt 480
15 ctcttccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt accccggcat gttcatcgcc 540
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtg cgccaccat gaaggtcacc 600
catttctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68
<211> 597
<212> DNA
<213> Homo sapiens

25 <300>
<302> FGF6
<310> NM020996

<400> 68
30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctaggcata 60
ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcgctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120
tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctgcgcggy ggctagctgg agagattgcc 180
ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggt gggatcaagc ggagcgag gctctactgc 240
aacgtgggca tcggctttca cctccagggt ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
tttgagtgga gaagtgcctt cttcggtgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
cccagcttcc aagaagaatg caagtccaga gaaaccctcc tgccaacaa ttacaatgcc 480
tacgagtcag acttgtagca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaag 540
40 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

<210> 69
<211> 150
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF7
<310> XM007559

50 <400> 69
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
tggaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70
<211> 628
<212> DNA
60 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF9

<310> XM007105

<400> 70

5 gatgggtccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcgggtgt caggatgcgg taccgtttgg 60
gaatgtgccc gtgttgccgg tggacagccc ggttttgtta agtgaccacc tgggtcagtc 120
cgaagcaggg gggctcccca ggggaccgcg agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180
tctcagggcg aggcagctat actgcaggac tggatttcac ttagaaatct tccccaatgg 240
tactatccag ggaaccagga aagaccacag ccgatttggc attctggaat ttatcagtat 300
10 agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtggg ctctacctcg ggatgaatga 360
gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aaccaagag tgtgtattca gagaacagtt 420
cgaagaaaaac tggataata cgtactcacc aaacctatat aagcacgtgg aacttggaag 480
gcgatactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaagggacta ggactaaacg 540
gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac cccgacaaag tacctgaact 600
15 gtataaggat attctaagcc aaagttaga 628

<210> 71

<211> 2469

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

<310> NM000604

<400> 71

atgtggagct ggaagtgcct cctcttcttg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60
30 gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120
gagtccttcc tgggtccacc cggtgacctg ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180
gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcaccgcg 240
atcacagggg aggagtgga ggtgcaggac tccgtgcccg cagactccgg cctctatgct 300
tgcgtaacca gcagccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360
35 gctctccctc cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420
acagataaca ccaaaccaaa ccgatgccc gtatgctccat attggacatc cccagaaaag 480
atggaaaaga aattgcatgc agtgccggct gccaaagacag tgaagtcaa atgcccttcc 540
agtgggacct caaacccac actgcgctgg ttgaaaaatg gcaagaatt caaacctgac 600
cacagaattg gaggtacaa ggtccgttat gccacctgga gcatacataat ggactctgtg 660
40 gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtacgg cagcatcaac 720
cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tccccctacc ggcccatcct gcaagcaggg 780
ttgcccgcca acaaaacagt ggccctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taaggtgtac 840
agtgaccgcg agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900
ggccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960
45 aaagagatgg aggtgcttca cttaagaaat gtctcctttg aggacgcagg ggagtatacg 1020
tgcttgccgg gtaactctat cggactctcc catcactctg catggttgac cgttctggaa 1080
gccctggaag agaggccggc agtgatgacc tcgccctgt acctggagat catcatctat 1140
tgcacagggg ccttcctcat ctctgcctg gtggggtcgg tcacgtctca caagatgaag 1200
agtggtagca agaagagtga cttccacagc cagatggctg tgcacaagct ggccaagagc 1260
50 atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gctgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320
gttcttcttg ttcggccatc acggtctctc tccagtggga ctcccatgct agcaggggtc 1380
tctgagtagt agcttccga agacctcgc tgggagctgc ctccggacag actggtctta 1440
ggcaaacccc tgggagagg ctgctttggg caggtgggtg tggcagaggc tatcgggctg 1500
gacaaggaca aacccaaccg tgtgacaaaa gtgctgtgaa agatggtgaa gtcggagcga 1560
55 acagagaaag actgtcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620
cataagaata tcataacct gctgggggccc tgcacgcagg atggtccctt gtatgtcatc 1680
gtggagtagt cctccaaggg caacctgcgg gactacctgc aggcccgagg gcccccaggg 1740
ctggaatact gctacaacct cagccacaac ccagaggagc agctctcctc caaggacctg 1800
gtgtcctgcg cctaccaggt ggcccgaggc atggagtatc tggcctccaa gaagtgcata 1860
60 caccgagacc tggcagccag gaatgtcctg gtgacagagg acaatgtgat gaagtagca 1920
gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atcgactact ataaaaagac aaccaacggc 1980
cgactgctg tgaagtggat ggcacccgag gcattatttg accggatcta caccaccagg 2040
agtgatgtgt ggtctttcgg ggtgctcctg tgggagatct tcactctggg cggctcccca 2100

5 taccgccgtg tgccctgtgga ggaacttttc aagctgctga aggaggggtca ccgcatggac 2160
 aagcccagta actgcaccaa cgagctgtac atgatgatgc gggactgctg gcatgcagtg 2220
 ccctcacaga gaccacacct caagcagctg gtggaagacc tggaccgcat cgtggccttg 2280
 acctccaacc aggagtacct ggacctgtcc atgcccctgg accagtactc cccagcttt 2340
 cccgacaccc ggagctctac gtgctcctca ggggaggatt ccgtcttctc tcatgagccg 2400
 ctgcccgagg agccctgcct gccccgacac ccagcccagc ttgccaatgg cggactcaaa 2460
 cgccgctga 2469

10 <210> 72
 <211> 2409
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> FGFR4
 <310> XM003910

20 <400> 72
 atgcggctgc tgctggccct gttgggggtc ctgctgagtg tgccctgggce tccagtcttg 60
 tccctggagg cctctgagga agtggagctt gagccctgcc tggctcccag cctggagcag 120
 caagagcagg agctgacagt agcccttggg cagcctgtgc gctgtgctg tgggcgggct 180
 gagcgtgggtg gccactggta caaggagggtc agtcgcctgg cacctgctgg ccgtgtacgg 240
 ggctggagggt gccgcctaga gattgccagc ttctacctg aggatgctgg ccgtacctc 300
 25 tgccctggcac gaggtcccat gatcgtcctg cagaatctca ccttgattac aggtgactcc 360
 ttgacctcca gcaacgatga tgaggacccc aagtcccata gggacctctc gaataggcac 420
 agttaccccc agcaagcacc ctactggaca cacccccagc gcatggagaa gaaactgcat 480
 gcagtacctg cggggaacac cgtcaagttc cgtgtgccag ctgcaggcaa cccacgccc 540
 accatccgct ggcttaagga tggacaggcc tttcatgggg agaaccgcat tggaggcatt 600
 30 cggctgcgcc atcagcactg gattctcgtg atggagagcg tgggtgccctc ggaccgcggc 660
 acatacacct gcctggtaga gaacgctgtg ggcagcatcc gttataacta cctgctagat 720
 gtgctggagc ggtccccgca ccggcccac cgtcaggccg ggctcccggc caacaccaca 780
 gccgtggtgg gcagcgacgt ggagctcgtg tgcaagggtg acagcgatgc ccagccccac 840
 atccagtggc tgaagcacat cgtcatcaac ggcagcagct tcggagccga cggtttcccc 900
 35 tatgtgcaag tcctaaagac tgcagacatc aatagctcag aggtggaggt cctgtacctg 960
 cggaacgtgt cagccgagga cgcaggcgag tacacctgcc tcgcaggcaa ttccatcggc 1020
 ctctcctacc agtctgcctg gctcacggtg ctgcccagag aggaccccac atggaccgca 1080
 gcagcgcccc aggccaggta tacggacatc atcctgtacg cgtcgggctc cctggccttg 1140
 gctgtgctcc tgctgtctggc caggctgtat cgagggcagg cgctccacgg ccggcacccc 1200
 40 cgcccggccc cactgtgca gaagctctcc cgcttcccctc tggcccagaca gttctccctg 1260
 gagtcaggct ctcccgcaa gtcaagctca tccctggtag gaggcgtgct tctctcctcc 1320
 agcggccccc ccttgctcgc cggcctcgtg agtctagatc tacctctcga cccactatgg 1380
 gaggttcccc gggacaggct ggtgcttggg aagcccctag gcgagggtg ctttggccag 1440
 gtagtacgtg cagaggcctt tggcatggac cctgcccggc ctgaccaagc cagcactgtg 1500
 45 gccgtcaaga tgctcaaaga caacgcctct gacaaggacc tggccgacct ggtctcggag 1560
 atggagggtga tgaagctgat cggccgacac aagaacatca tcaacctgct tgggtgtctgc 1620
 acccaggaag gggccctgta cgtgatcgtg gactgcgccc ccaagggaaa cctgcgggag 1680
 ttcctgcggg ccggcgccc cccaggcccc gacctcagcc ccgacggtcc tcggagcagt 1740
 gagggcgccg tctccttccc agtccctgtc tccctgcgct accaggtggc ccgaggcatg 1800
 50 cagtatctgg agtcccggaa gtgtatccac cgggacctgg ctgcccgcaa tgtgtgtgtg 1860
 actgaggaca atgtgatgaa gattgctgac tttgggctgg ccgcggcgt ccaccacatt 1920
 gactactata agaaaaccag caacggccgc ctgcctgtga agtggatggc gcccgaggcc 1980
 ttgtttgacc ggggtgtacac acaccagat gacgtgtggt cttttgggat cctgctatgg 2040
 gagatcttca cctcggggg ctcccgtat cctggcatcc cgggtggagg gctgttctcg 2100
 55 ctgctgcggg agggacatcg gatggaccga ccccccact gccccccaga gctgtacggg 2160
 ctgatcgctg agtgctggca cgcagcggcc tcccagaggc ctaccttcaa gcagctggg 2220
 gaggcgctgg acaaggtcct gctggccgtc tctgaggagt acctcgacct ccgcctgacc 2280
 ttccgacctc attccccctc tgggtgggag gccagcagca cctgctcctc cagcgattct 2340
 gtcttcagcc acgaccccc ctccattggga tccagctcct tccccttcgg gtctgggggt 2400
 60 cagacatga 2409

<210> 73
<211> 1695
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5
<300>
<302> MT2MMP
<310> D86331

10
<400> 73
atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
cggcggcgtc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
tttagcatcc agaactacac ggagaagtgg ggctggtagg actcgatgga ggcgggtgcgc 180
agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctgggtct tccaggaggt gccctatgag 240
15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
cacggcgaca gctcgccggtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttccct 360
ggccccggcc taggcgggga caccattttt gaggcagatg agccctggac cttctccagc 420
actgacctgc atggaaacaa cctcttcctg gtggcagtgc atgagctggg ccacgcgctg 480
gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcgc cgttctacca gtggaaggac 540
20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctcccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
cggcctgacc accggccgcc cccgctccc cagccaccac ccccagggtg gaagccagag 720
cggcccccaa agcggggccc ccagtcacg ccccgagcca cagagcgcc cgaccagtat 780
ggccccaaac tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgagg ggagatgttc 840
25 gtgttcaagg gccgctggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
atgcccactc ggcacttctg gcgtgggtctg cccgggtgaca tcagtgtctc ctacgagcgc 960
caagacggtc gttttgtctt tttcaaagggt gaccgtact ggctctttcg agaagcgaac 1020
ctggagcccg gctaccaca gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
attgacacgg ccatctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccatcagt 1200
gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgctt gcggatggag 1320
cccggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcattgggt gccaggagca cgtggagcca 1380
ggcccccgat ggcccagcgt ggcccggccg ccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
35 gggggcgaca gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggccggggtc 1500
aacaaggaca ggggcagccg cgtgggtggg cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
gtgggtgatg tgctgggtgc actgctgctg ctgctctcgg tcctgggctt cacctacgcg 1620
ctgggtgcaga tgcagcgcaa ggggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgcgtg 1680
40 caggagtggg tctga 1695

<210> 74
<211> 1824
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MT3MMP
<310> D85511

50
<400> 74
atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
55 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaatg 180
tcagtgtcgc gctctgcaga gaccatgcag tctgcctag ctgccatgca gcagttctat 240
ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
gcattgacag gacagaaatg gcagcacaa gacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagt aattagaaaa tggcaaacgt 540
gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttocatg gggacagctc tccctttgat 600
ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttcctcggac caggaattgg aggagatacc 660

5 cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aatgactta 720
 tttctttag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 gatgatttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggtgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aaocctctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 10 gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggattgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 aaagggatcc ctgaatctcc tcaggagga tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 15 ttctacaaag gaaaggagta ttggaatttc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
 tatccaagat ccactcctca ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca ccccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740
 gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 20 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 75
 <211> 1818
 25 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MT4MMP
 30 <310> AB021225

<400> 75
 atgcccgcgc gcgcagcccg gggacccggc ccgcgcgcgc caggcccccg actctcgcgg 60
 ctgcccgtgc tgcgcgtgcc gctgctgctg ctgctggcgc tggggacccg cgggggctgc 120
 35 gccgcgcgcg aaccgcgcgc gcgcgcgcg gacctcagcc tgggagtgga gtggctaagc 180
 aggttcgggt acctgcccc ggctgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240
 ctgtctaagg ccatacacgc catgcagcag tttggtggcc tggaggccac cggcatcctg 300
 gacgaggcca cccctggcct gatgaaaacc ccacgctgct cctgcccaga cctccctgtc 360
 ctgacccagg ctgcgaggag acgccaggct ccagcccca ccaagtggaa caagaggaaac 420
 40 ctgtcgtgga ggggtccggac gttcccacgg gactcaccac tggggcacga cacggtgctg 480
 gcaactcatg actacgccct caaggtcttg agcgcattg cgcacctgaa cttccacagag 540
 gtggcgggca gcaaccgcca catccagatc gacttctcca aggcgcacca taacgcagcg 600
 taccctctcg acgcgcgcgc gacccgtgcc caccgcttct tccccggcca ccaccacacc 660
 gccgggtaca cccactttaa cgatgacgag gcctggacct tccgctcttc ggatgccac 720
 45 gggatggacc tgtttgcagt ggctgtccac gagtttggcc acgccattgg gtaagccat 780
 gtggccgctg cacactccat catgcggccg tactaccagg gcccggtggg tgacccgctg 840
 cgctacgggc tccccacga ggacaagggt cgcgtctggc agctgtacgg tgtgcgggag 900
 tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctccccctg tgcgggagcc ccagacaa 960
 cggctccagc ccccgcccag gaaggacgtg cccacagat gcagcactca ctttgacgcg 1020
 50 gtggcccaga tccggggtga agctttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcggctgacg 1080
 cgggaccggc acctggtgtc cctgcagccg gcacagatgc accgcttctg gcggggcctg 1140
 ccgctgcacc tggacagcgt ggacgcccgt tacgagcgca ccagcgacca caagatcgtc 1200
 ttctttaaag gagacaggta ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggataccc 1260
 cgccccgtct ccgacttcag cctcccgcct gcgggcacgc acgctgcctt ctccgtggcg 1320
 55 cacaatgaca ggacttattt ctttaaggac cagctgtact ggcgctacga tgaccacacg 1380
 aggcacatgg accccggcta ccccgcccag agccccctgt ggaggggtgt cccacgacg 1440
 ctggacgacg ccatgcgctg gtccgacggt gcctcctact tcttccgtgg ccaggagtac 1500
 tggaaagtgc tggatggcga gctggaggtg gcacccgggt acccacagtc cacggcccg 1560
 gactggctgg tgtgtggaga ctccagggc gatggatctg tggctgcggg cgtggacgcg 1620
 60 gcagaggggc ccccgccccc tccaggacaa catgaccaga gccgctcgga ggacgggtac 1680
 gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctcccccg gggcccagc cccactggtg 1740
 gctgccacca tgcgtgctgt gctgcgcgca ctgtcaccag gcgcctgtg gacagcgcc 1800

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76
<211> 1938
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> MT5MMP
<310> AB021227

<400> 76
15 atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgg ccggggccgc cgccgcgcgc gccgcgcgcg 60
ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgg gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
cccgcgctct gctgctctcc gggcgccggc cggcgccggc cggcgccggc gggggcaggg 180
aaccgggagc cgggtggcgg ggcgggtggc cggcgccgag aggcggaggc gcccttcgcc 240
gggcagaact gggttaaagtc ctatggctat ctgcttcctt atgactcacg ggcactctgcg 300
ctgactcagc cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggagc 360
20 ccggtcaacc gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggt 420
gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaca agcgtatgc cctgactgga 480
cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgacccca 600
ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagtg accggaagga ggcagacatc 660
25 atgatctttt ttgcttctgg ttcccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
ttcctggccc atgcctactt ccttgcccga gggattggag gagacacca ctttgactcc 780
gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctgggtggct 840
gtgcatgagc tggggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgacccag cgccatcatg 900
gcgcccctct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960
30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccaacaag gccactccct 1020
acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
ccccctcggc cgcccctcgg ggacgggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
tgggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcatcgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacggtgga gcctgggtac 1380
ccccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgccccgtg aaggcattga cacagctctg 1440
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaaggc agcgggtactg gcgctacagc 1500
gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaaggagcag 1560
40 ccacaggctc ccaaggagc ctcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620
ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgcg 1680
aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
cggctgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgacatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
aacgccgtgg ccgtggtcat cccctgcac ctgtccctct gcacctggt gctgggtctac 1860
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcgggca 1920
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77
<211> 1689
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> MT6MMP
<310> AJ27137

<400> 77
60 atgcccgtgc ggctccggct tctggcgctg ctgcttctgc tgetggcacc gccgcgcgcg 60
gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggcgtgg actggctgac tcgctatggt 120
tacctgccgc cccccaccc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
gccatcaaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgcccggaga ccggccgcac ggaccaggag 240

5 acagtggcca ccatgcgtaa gcccgcgtgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300
 ctggtcaggc ggcgtcgccg gtacgctctg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaaccctg 360
 acatggaggg tacgttcctt ccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420
 ctcattgagct atgcctgat ggcctggggc atggagtcag gcctcacatt tcatgaggtg 480
 gattcccccc agggccagga gcccgcacatc ctcatcgact ttgcccgcgc cttccaccag 540
 gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccctggggag 600
 caccatctt cgggggacac tcaactttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660
 gacggcgagg ggaccgacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttgacca cgcctgggac 720
 ctgggcccact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780
 10 gaccctgaca agtaccgcct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840
 aaggcgcccc aaaccccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900
 ccccggcct cgcccacaca cagcccatcc ttcccatcc ctgacgatg tgagggcaat 960
 tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttctgg 1020
 cgcctccagc cctccggaca gctggtgtcc ccgcgacccg cacggctgca ccgcttctgg 1080
 15 gaggggtgct cgcgccaggt gaggggtggtg caggccgcct atgctcggca ccgagacggc 1140
 cgaatcctcc tctttagcgg gcccagttc tgggtgttcc aggaccggca gctggagggc 1200
 ggggcccggc cgtcacgga gctggggctg ccccgggag aggaggtgga cgccgtgttc 1260
 tcgtggccac agaacgggaa gacctacctg gtccgcggcc ggcagtactg gcgtacgac 1320
 gaggcggcgg cgcgcccgga cccgggtac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380
 20 ccccccctcc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcagggt acacctactt cttcaagggc 1440
 gccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc ccccagccc 1500
 atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc cccagggccc 1560
 cccaaagcga ccccgtgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620
 ggacgttggc ctgctcccat cccgtgtctc ctcttgcccc tgctggtggg ggggtgtagc 1680
 25 tcccgtga 1689

30 <210> 78
 <211> 1749
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> MTMP
 <310> X90925

40 <400> 78
 atgtctccc ccccaagacc ctcccgttgt ctccgtctcc ccctgctcac gctcggcacc 60
 gcgctcgct cctcgggtc ggcccaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
 caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgtc accccagtca 180
 ctctcagcgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttcaga caagtgtggg 300
 gctgagatca agccaatgt tcgaaggaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcaactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420
 45 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttcgcg 480
 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgcacat catgatcttc 540
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgaggggcg cttcctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacacc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctgggtggc tgtgcacgag 720
 50 ctgggcccatt ccctggggct cgagcattcc agtgaccct cggccatcat ggcacccttt 780
 taccagtggg tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc aggggtcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccggcctt ctgttcttga taaacccaaa aaccccacct atgggccccaa catctgtgac 960
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgtgg 1020
 55 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccac tggccagttc 1080
 tggcgggggc tgccctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgaggggct cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
 tggatggcca atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgga 1320
 60 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcaactactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagcca 1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtggcct tgcagtcttc 1680
 5 ttcttcagac gccatggggac ccccaggcga ctgctctact gccagcggtc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggccgcgg ccacgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 20 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtaccca gggtatatg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360
 25 acagggttgt atatatccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
 cctgaatgca agtttaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 30 cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cagctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60
 tccccgccg gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
 45 ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaat aactacaata cttaccggctc aaggaaatac 360
 50 accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420
 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81

atgtttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
 gtccttcagag cctatcccaa tgctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
 gtggatggcg caccatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
 5 ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc 300
 aacatttttg gatcacacta tttcgaccgc gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctggtcag tctggggccg 420
 gcgaagagag ccttctgcc aggcataaac ccaccccggt actccagtt cctgtcccg 480
 aggaacgaga tccccctaat tcacttcaac acccccatac cacggcggca caccgggagc 540
 10 gccgaggacg actcggagcg ggacccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
 ccggcccccgc cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
 agtgacccat taggggtggg caggggcggt cgagtgaaca cgacgctgg gggaaacggc 720
 ccggaaggct gccgcccctt cgccaagttc atctag 756

<210> 82
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF3
 <310> NM005247

atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggtgggc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc ggttgccgag cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcacctgggc 120
 ggggcgcccc ggccgcgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
 agcggccgag tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtattttgga gataacggca 240
 30 gtggaggtgg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggcatgaac 300
 aagaggggac gactctatgc ttcggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
 atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tccggctgt accggacggt gtctagtacg 420
 cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggg acgtgtctgt gaacggcaag 480
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgc cgcacacaga agtcctccct gttcctgcc 540
 35 cgctgtctgg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
 cccctggtta aggggtcca gcccgcagcg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
 gagccctctc acgttcaggc ttcgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcaactg 720

<210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

atgagcttgt ccttctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgctgggct 60
 cacggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccggac ccgtgccac tgataggaac 120
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc ttctgctcc 180
 tcctccccgc cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
 tggagccccct cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
 55 ctgcagatct acccgatgg caaagtcaat ggatccacg aagccaatat gttaagtgtt 360
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gtaggaatac gaggagttt cagcaaaaa 420
 ttttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
 actgaaaaaaa cagggcgagg gtggtatgtt gccctgaata aaaggagaaa agccaaacga 600
 60 ggggtgcagcc cccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
 cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
 agccctatca agtcaaagat tcccccttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84
 <211> 649
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF8
 <310> NM006119

<400> 84
 15 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60
 caagcccagg taactgttca gtcctcacct aatttttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
 ctggtgacgg atcagctcag ccgcccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
 agcgggaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcacat acgcatggc agaggacggc 240
 gacccttctg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtcgca 300
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
 20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctgggtac atggccttca cccgcaaggc cgggccccgc 480
 aagggctcca agacgcgga gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgccccgc 540
 ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600
 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gcccgggaac cccgatagg 649

25 <210> 85
 <211> 2466
 <212> DNA
 30 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGFR2
 <310> NM000141

35 <400> 85
 atggtcagct ggggtcgctt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccgccctt ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg 180
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240
 cccaacaata ggacagtgc tattggggag tacttgacga taaagggcgc cagccctaga 300
 gactcgggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 45 gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaataata cgggtccatc 720
 50 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780
 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggt 840
 tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcagc tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960
 gacaaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatgggt gacagttctg 1080
 55 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
 tactgcatag gggctcttct aatcgctgt atggtggtaa cagtcacct gtgccgaatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaaa 1260
 cgtatccccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
 aacacccgcg tgggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 60 gcaggggtct ccgagtatga acttcagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgcttggggc aagtgtcat ggcggaagca 1500
 gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

gatgatgccacagagaaagacctttctgatctggtgtcagagatggagatgatgaagatg1620
 attgggaaacacaagaatatcataaatcttcttgaggcctgcacacagga tgggcctctc1680
 tatgtcatagttagtatgtctctctaaaggcaacctccgag aataacctccg agcccggagg1740
 ccaccggggtggagtactctatgacatt aaccgtgttcctgaggagcagatgaccttc1800
 5 aaggacttgggtcatgcacctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc1980
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac2040
 actcatcagagtgtatgtctgttcttccgggtgttaatgt gggagatctt cactttaggg2100
 10 ggctcgccct acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac2160
 agaattggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg2220
 catgcagtgc cctccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcggaatt2280
 ctactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca2340
 cctagttacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca2400
 15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttcct cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa2460
 acatga2466

<210> 86
 20 <211> 2421
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> FGFR3
 <310> NM000142

<400> 86
 30 atggggcgccc ctgectgcgc cctcgcgcctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc60
 tcctcggagtc ccttgggggac ggagcagcgc gtctgggggc gagcggcaga agtcccgggc120
 ccagagcccg gccagcagga gcagttgggtc ttggcagcgc gggatgctgt ggagctgagc180
 tgtcccccgcc cgggggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggcaagga tggcacaggc240
 ctgggtgccct cggagcgtgt cctgggtgggg cccagcggc tgagggtgct gaatgcctcc300
 cacgaggact ccggggccta cagctgcgcg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac360
 35 ttcagtgtgc ggggtgacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag420
 gctgaggaca caggtgtgga cacagggggcc ccttactgga cagggcccga gcggatggac480
 aagaagctgc tggccgtgccc ggccgcacaac accgtccgct tccgctgccc agccgctggc540
 aacccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgagg cgagcaccgc600
 attggaggca tcaagctgcg gcactcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc660
 40 tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg720
 tacacgctgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tctgcaggc ggggctgccc780
 gccaaccaga cggcggtgct gggcagcgac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtgc840
 gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac ctggagggtga acggcagcaa ggtgggccc900
 gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcggggc ctaacaccac cgacaaggag960
 45 ctaggagttc tctccttgca caacgtcacc tttaggagc ccggggagta cacctgctctg1020
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag1080
 gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtggtgatg caggcatcct cagctacggg1140
 gtgggcttct tctgttctat cctgggtggtg gcgctgtga cgctctgccc cctgcgagc1200
 ccccccaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgctcaag1260
 50 cgacaggtgt ccctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatc1320
 gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct1380
 gccgacccca aatgggagct gtctcggggc cggctgaccc tgggcaagcc ccttgggggag1440
 ggctgcttcg gccaggtggc catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggcccgc1500
 aagctgttca ccgtagcgt gaagatgctg aaagacgatg ccaactgaca ggacctgtcg1560
 55 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcgga aacacaaaaa catcatcaac1620
 ctgctggggc cctgcacgca gggcggggcc ctgtacgtgc tgggtggagta cgcggccaag1680
 ggtaacctgc gggagtttct gcgggcgcgg cggcccccg gcctggacta ctcttctgac1740
 acctgcaggc cgcccgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgcctaccag1800
 gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtgca tccacagggg cctggtctgc1860
 60 cgcaatgtgc tggtagccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg1920
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg1980
 atggcgccctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgcagt ctggtccttt2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccg catccctgtg 2100
gaggagctct tcaagctgct gaaggaggc caccgcatgg acaagcccg caactgcaca 2160
cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgccg cgccctcca gagggccacc 2220
ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
ctggacctgt cggcgccctt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac cccagctcc 2340
agtcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cacgacctgc tgccccggc cccaccagc 2400
agtgggggct cgcgacgtg a 2421

10 <210> 87
<211> 2102
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15 <300>
<302> HGF
<310> B08541

20 <400> 87
atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaaa caaaaaagtg aatactgcag 120
accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct ggttcccctt caatagcatg tcaagtggag 240
tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300
25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360
aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgcc tgcagctatc 420
ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600
30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgccctg 660
aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatcccgat ggccagccga 720
ggccatgggt ctatactctt gaccctcaca ccgctggga gtactgtgca attaaaacat 780
gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg tctcctttgga aacaactgaa tgcattcaag 840
gtcaaggaga aggtacagg ggcactgtca ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900
35 gttgggattc tcagtatcct cacgagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcagg 960
acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacca 1020
ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
gacaagattg ttatcgtagg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
40 ggggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgtc 1260
atggaccctg gtgctacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaattttaga ccatcccgta atatcttctg 1380
ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaaat ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500
45 ggggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctogagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620
cccagctggg atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggc 1800
50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
ggaaggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
catgtgaggg ggattatggg gggccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980
ttggtgtcat tgttcctggg cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggg atttttgtcc 2040
gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatttt aacatataag gtaccacagt 2100
55 ca 2102

60 <210> 88
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ID3
<310> XM001539

5 <400> 88
atgaaggcgc tgagcccggt gcgcggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
agtctggcca tcgcccgggg ccgaggggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcgggaac tggtagcccg agtcccagaga 180
ggcactcagc ttagccaggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga cccctgatg gccccacct tcccatccag 300
acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
15 <211> 743
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
20 <302> IGF2
<310> NM000612

<400> 89
25 atggggaatcc caatggggaa gtgatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttgcctcgc 60
tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120
ctccagttcg tctgtgggga ccgcggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180
cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagaggagcg tgtcgacccc tccgaccgtg 300
cttccggaca acttcccag ataccccggt ggcaagttct tccaatatga cacctggaag 360
30 cagtcacccc agcgcctgcg caggggcctg cctgccctcc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420
gtgctcgcca aggagctcga ggcggttcagg gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480
ctaccacccc aagaccccgc ccacgggggc gccccccag agatggccag caatcggaag 540
tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
acggacgttt ccatcaggtt ccaccccgaa aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660
35 tctcctgacc cagtcctcgt gccccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
ccatcggggt gaggaagcac agc 743

<210> 90
40 <211> 7476
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
45 <302> IGF2R
<310> NM000876

<400> 90
50 atggggggccg ccgcggggccg gagccccccac ctggggggccg cgcgcggccg ccgcccgcag 60
cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctgcctgcctg ccccgggggtc cagcgaggcc 120
caggccgccc cgctccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctggtga taccaaaaat 180
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtocagtg cgggccatca 240
agtgtgtgtt gtatgcacga ctgtgaagaca cgcacttatc attcagtggtg tgactctgtt 300
ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360
55 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttcctgt gtgggaaaac cctgggaact 420
cctgaatttg taactgcaac agaattgtgtg cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
tgcaagaaag acatatctaa agcaataaag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
ttgaggaaagc atgatctcaa tcctctgacg aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtccccc ggcactgccg cctgcctggt aagaggacac 720
caggcggttg atgttgcca gccccgggac ggactgaagc tggtagcgca ggacaggctt 780
gtcctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

5 ggggtgacta ttacatttgt ttgcccgtcg gagcggagag agggcaccat tcccaaactc 900
 acagctaaat ccaactgccg ctatgaaatt gaggggatta ctgagtatgc ctgccacaga 960
 gattacctgg aaagtaaaac ttgttctctg agcggcgagc agcaggatgt ctccatagac 1020
 ctacacaccac ttgcccagag cggagggttca tcctatatct cagatggaaa agaattttg 1080
 10 ttttatttga atgtctgtgg agaaactgaa atacagttct gtaataaaaa acaagctgca 1140
 gtttgccaag tgaaaaagag cgatacctct caagtcaaag cagcaggaag ataccacaat 1200
 cagaccctcc gatattcgga tggagacctc accttgatat attttggagg tgatgaatgc 1260
 agctcagggt ttcagcggat gagcgtcata aactttgagt gcaataaaac cgcaggtaac 1320
 gatgggaaag gaactcctgt attcacaggg gagggtgact gcacctactt cttcacatgg 1380
 15 gacacggaat acgcctgtgt taaggagaag gaagacctcc tctgcggtgc caccgacggg 1440
 aagaagcgct atgacctgtc cgcgtgtgtc cgccatgcag aaccagagca gaattgggaa 1500
 gctgtggatg gcagtcagac ggaaacagag aagaagcatt ttttcattaa tatttgtcac 1560
 agagtgtctg aggaaggcaa ggcacgaggg tgtcccagg agcggcgagt gtgtgcagtg 1620
 20 gataaaaaatg gaagtaaaaa tctgggaaaa tttatttctt ctccatgaa agagaaagga 1680
 aacattcaac tctcttattc agatggtgat gatttgtgtc atggcaagaa aattaaaact 1740
 aatatcacac ttgtatgcaa gccagggtgat ctggaaagtg caccagtgtt gagaacttct 1800
 ggggaaggcg gttgctttta tgagtttgag tggcgacacag ctgcccctg tgtgctgtct 1860
 aagacagaag gggagaactg cacggtcttt gactcccagg cagggttttc ttttgactta 1920
 25 tcacctctca caaagaaaaa tgggtgcttat aaagtggaga caaagaagta tgacttttat 1980
 ataaatgtgt gtggcccggt gtctgtgagc ccctgtcagc cagactcagg agcctgcag 2040
 gtggcaaaaa gtgatgagaa gacttggaac ttgggtctga gtaatgcgaa gctttcatat 2100
 tatgatggga tgatccaact gaactacaga ggcggcacac cctataacaa tgaaagacac 2160
 acaccgagag ctacgctcat cacctttctc tctgatcgag acgcgggagt gggcttccct 2220
 30 gaatatcagg aagaggataa ctccacctac aacttccggt ggtacaccag ctatgcctgc 2280
 ccggaggagc ccctggaatg cgtagtgaac gaccttcca cgctggagca gtacgacctc 2340
 tccagtctgg caaaatctga aggtggcctt ggaggaaact ggtatgccat ggacaactca 2400
 ggggaacatg tcacgtggag gaaatactac attaacgtgt gtcggcctct gaatccagt 2460
 ccgggctgca accgatatgc atcggttgc cagatgaagt atgaaaaaga tcagggtctc 2520
 35 ttcactgaag tggtttccat cagtaacttg ggaatacgtg aatgggtcgg agaccggccc ggtggttgag 2580
 gacagcggca gectccttct ggaatacgtg aatgggtcgg agaccggccc ggtggttgag 2640
 agacagacca catataccac gaggatccat ctctgtctgt ccaggggcag gctgaacagc 2700
 caccocactt tttctctcaa ctgggagtggt gtgggtcagtt tctgttgaa cacagaggct 2760
 gctgtccca ttccagacaac gacggataca gaccaggctt gctctataag ggatcccaac 2820
 40 agtggatttg tgtttaatct taatccgcta aacagttcgc aaggatataa cgtctctggc 2880
 attgggaaga tttttatggt taatgtctgc ggcacaatgc ctgtctgtgg gacctactg 2940
 ggaaaacctg ctctggctg tgaggcagaa acccaaactg aagagctcaa gaattggaag 3000
 ccagcaaggc cagtcggaat tgagaaaagc ctccagctgt ccacagaggg cttcatcact 3060
 ctgacctaca aagggcctct ctctgccaaa ggtaccgctg atgcttttat cgtccgctt 3120
 45 gtttgcaatg atgatgttta ctacaggccc ctcaaattcc tgcacaaaga tatcgactct 3180
 gggcaaggga tccgaaacac ttactttgag tttgaaaccg cggtggcctg tgttccctct 3240
 ccagtggact gccaaagtcac cgacctggct ggaaatgagt acgacctgac tggcctaagc 3300
 acagtccagg aaccttggac ggctgttgac acctctgtcg atgggagaaa gaggactttc 3360
 tatttgagcg ttgcaatcc tctcccttac attcctggat gccagggcag cgcagtgggg 3420
 50 tcttgcttag tgtcagaagg caatagctgg aatctgggtg tgggtcagat gagtcccaa 3480
 gccgcggcga atggatcttt gagcatcatg tatgtcaacg gtgacaagtg tgggaaccag 3540
 cgcttctcca ccaggatcac gtttgagtgt gctcagatat cgggctcacc agcatttcag 3600
 cttcaggatg gttgtgagta cgtgtttatc tggagaactg tggaaagcctg tcccgttgtc 3660
 agagtggaa gggacaactg tgagggtgaa gaccaaggc atggcaactt gtatgacctg 3720
 55 aagcccctgg gcctcaacga caccatcgtg agcgtggcg aatacactta ttacttccg 3780
 gtctgtggga agctttctct agacgtctgc ccacaaagt acaagtccaa ggtggctctc 3840
 tcatgtcagg aaaagcggga accgcaggga tttcacaaag tggcaggtct cctgactcag 3900
 aagctaactt atgaaaatgg cttgttaaaa atgaacttca cgggggggga cacttgccat 3960
 aaggtttatc agcgctccac agccatcttc tctactgtg acccgggcac ccagcgcca 4020
 60 gtatttctaa agagacttc agattgttcc tactgtttg agtggcgaac gcagtatgcc 4080
 tgcccacctt tcgatctgac tgaatgttca ttcaaagatg gggctggcaa ctccttcgac 4140
 ctctcgtccc tgtcaaggta cagtgaacac tgggaagcca tcaactgggac gggggacccg 4200
 gagcactacc tcatcaatgt ctgcaagtct ctggcccccg aggtggcac tgagccgtgc 4260
 cctccagaag cagccgctg tctgctgggt ggctccaagc ccgtgaacct cggcagggtg 4320
 agggacggac ctacgtggag agatggcata attgtcctga aatacgttga tggcgactta 4380
 65 tgtccagatg ggattcggaa aaagtcaacc accatccgat tcacctgcag cgagagccaa 4440
 gtgaactcca ggcccatgtt catcagcgcc gtggaggact gtgagtacac ctttgcctgg 4500
 cccacagcca cagcctgtcc catgaagagc aacgagcatg atgactgcca ggtcaccaac 4560

ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
 gcttacagcg agaaggggtt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
 cctggcggtg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
 5 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
 aaatccggcc tggactataa gagtgtgatc agtttcgtgt gcaggcctga ggccgggcca 4860
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920
 cacacgccgc tggcctgcca gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
 gttgacttgt ctcccccttat tcatcgcaact ggtggttatg aggcttatga tgagagttag 5040
 10 gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100
 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc cctgtgtgca aagttcctat tgatggtccc 5160
 cccatagata tgcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aatgagatt 5220
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagcggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
 ctcacgcgtt ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gtttaaggacc 5340
 agcagtgctg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400
 15 atggatgggt gtaccctgac agatgagcag ctccctctaca gcttcaactt gtccagcctt 5460
 tccacgagca cctttaaggt gactcgcgac tgcgcacact acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
 tttgagtcg ggccagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggc 5580
 accaaggggg catcctttgg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
 gaagcggctg ttttaagtta cgtgaatggt gatcgttgcc ctccagaaac ccatgacggc 5700
 20 gtccctgtg tcttccccct catattcaat ggggaagagct acgaggagtg catcatagag 5760
 agcaggcgca agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
 tggaaaacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
 25 aaaacctacg acctgcccgt gctctcctct ctaccgggt cctggctccc ggtccacaac 6060
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggccctt gggctgctct 6120
 gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggtcct gggactcgtt 6180
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagttgttg tcacgtactc caaaggttat 6240
 ccgtgtggtg gaaataagac cgcacccctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300
 30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca ctactactt cagctggggc 6360
 tcccgggctg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tggatgaatgg gaccatcacc 6420
 aacctataaa atggcaagag cttcagcctc ggagatatatt attttaagct gttcagagcc 6480
 tctggggaca tgaggaccaaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttctccatc 6540
 35 acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gccaacgat 6600
 cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctc gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
 gatctcgatg tctgttttgc ctcttctctc aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
 tcttcacca tcttcttcca ctgtgacct ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
 cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840
 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
 40 gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgctc agcctgctgc tgggtggcgt cacctgctgc 6960
 ctgctggccc tgttgctcta caagaaggag aggagggaaa cagtataag taagctgacc 7020
 acttgctgta ggagaagttc caacgtgtcc tacaataact caaaggtgaa taaggagaa 7080
 gagacagatg aagaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tctccacgg 7140
 cagggaaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagttaa agccctcagc 7200
 45 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggttc tgaccatccc agaggtgaaa 7260
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtgaagaa cgcacagagc 7320
 aatgcccttc aggcagctga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcgagg 7380
 aaagggaagt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440
 50 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91

<211> 4104

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> IGF1R

<310> NM000875

60

<400> 91

atgaagtctg gctccggagg agggccccg acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

gccgcgtctc cgctctggcc gacgagtggg gaaatctgcg ggccaggcat cgacatccgc 120
 aacgactatc agcagctgaa gcgcctggag aactgcacgg tgatcgaggg ctacctccac 180
 atcctgctca tctccaaggc cgaggactac cgcagctacc gcttcccaa gctcacggtc 240
 attaccgagt acttgctgct gttccgagtg gctggcctcg agagcctcgg agacctcttc 300
 5 cccaacctca cggatcatcc cggctggaaa ctcttctaca actacgccct ggatcatcttc 360
 gagatgacca atctcaagga tattgggctt tacaacctga ggaacattac tcggggggcc 420
 atcaggattg agaaaaatgc tgacctctgt tacctctcca ctgtggactg gtccctgac 480
 ctggatgcgg tgtccaataa ctacattgtg gggaataagc ccccaaagga atgtggggac 540
 ctgtgtccag ggaccatgga ggagaagccg atgtgtgaga agaccaccat caacaatgag 600
 10 tacaactacc gctgctggac cacaacccgc tgccagaaaa tgtgccaag cagctgtggg 660
 aagcggggcg gcaccgagaa caatgagtgc tgccaccccg agtgctggg cagctgcagc 720
 gcgcctgaca acgacacggc ctgtgtagct tgccgccact actactatgc cgggtgtctgt 780
 gtgctgcctt gcccgcccaa cacctacagg tttgagggct ggcgctgtgt ggaccgtgac 840
 ttctgcgcca acatcctcag cgccgagagc agcgaactcg aggggtttgt gatccacgac 900
 15 ggcgagtgca tgcaggagtgc cccctcgggc ttcacccgca acggcagcca gagcatgtac 960
 tgcacccctt gtgaaggctc ttgcccgaag gtctgtgagg aagaaaagaa aacaaaagacc 1020
 attgattctg ttacttctgc tcagatgctc caaggatgca ccactctcaa gggcaatttg 1080
 ctcatataca tccgacgggg gaataacatt gcttcagagc tggagaactt catggggctc 1140
 atcgaggtgg tgacgggcta cgtgaagatc cgccattctc atgcttgggt ctcttctgac 1200
 20 ttcttaaaaa accttcgcct catcctagga gaggagcagc tagaaggga ttactccttc 1260
 tacgtcctcg acaaccagaa cttgcagcaa ctgtgggact gggaccaccg caacctgacc 1320
 atcaaagcag ggaatatgta ctttgccttc aatcccaaat tatgtgtttc cgaatattac 1380
 cgcgtggagg aagtgcgggg gactaaaggc cgccaaagca aaggggacat aaacaccagg 1440
 aacaacgggg agagagcctc ctgtgaaagt gacgtcctgc atttcacctc caccaccagg 1500
 25 tcgaagaatc gcatcatcat aacctggcac cggatccggc cccctgacta cagggatctc 1560
 atcagcttca ccgtttacta caaggaagca ccccttaaga atgtcacaga gtatgatggg 1620
 caggatgcct gcggtcccaa cagctggaac atggtggacg tggacctccc gcccaacaag 1680
 gacgtggagc ccggcatctt actacatggg ctgaagccct ggactcagta cgccgtttac 1740
 gtcaaggctg tgacctcac catgggtggg aacgaccata tccgtggggc caagagtggg 1800
 30 atcttgtaaa ttgcaccaa tgcttcagtt ccttccattc ccttgagcgt tctttcagca 1860
 tcgaactcct ctctcagtt aatcgtgaag tggaaacctc cctctctgcc caacggcaac 1920
 ctgagttact acattgtgcg ctggcagcgg cagcctcagg acggctacct ttaccggcac 1980
 aattactgct ccaaagacaa aatccccatc aggaagtatg ccgacggcac catcgacatt 2040
 35 gaggaggtca cagagaaccc caagactgag gtgtgtggtg gggagaaaagg gccttgctgc 2100
 gcctgccccaa aaactgaagc cgagaagcag gccgagaagg agggaggtga ataccgcaaa 2160
 gtcttttgaga atttcctgca caactccatc ttctgtccca gacctgaaag gaagcggaga 2220
 gatgtcatgc aagtggccaa caccaccatg tccagccgaa gcaggaacac cacggccgca 2280
 gacacctaca acatcaccga ccggaagag ctggagacag agtacctttt ctttgagagc 2340
 40 agagtggata acaaggagag aactgtcatt tctaaccttc ggcctttcac attgtaccgc 2400
 atcgatatcc acagctgcaa ccacgaggct gagaagctgg gctgcagcgc ctccaacttc 2460
 gtctttgcaa ggactatgcc cgcagaagga gcagatgaca ttctggggcc agtgacctgg 2520
 gagccaaggc ctgaaaactc catcttttta aagtggccgg aacctgagaa tcccaatgga 2580
 ttgattctaa tgtatgaaat aaaatacggg gtatggaggg gccaaagctaa accgggtaac 2640
 45 tccagacagg aatacaggaa gtatggaggg tctgggaatg ggtcgtggac agatcctgtg 2700
 tacacagccc ggattcaggc cacatctctc tctgggaatg ggtcgtggac agatcctgtg 2760
 ttcttctatg tccaggccaa aacaggatat gaaacttca tccatctgat catcgctctg 2820
 ccgctcgctg tctgttgat cgtgggaggg ttggtgatta tgctgtacgt cttccataga 2880
 aagagaaata acagcaggct ggggaatgga gtgtgtatg cctctgtgaa cccggagtag 2940
 50 ttcagcgtcg ctgatgtgta cgttcctgat gagtgggagg tggctcggga gaagatcacc 3000
 atgagccggg aacttgggca ggggtcgttt gggatggtct atgaaggagt tgccaagggt 3060
 gtggtgaaag atgaacctga aaccagagtg gccattaaaa cagtgaacga ggcgcgaagc 3120
 atgctgtgaga ggattgagtt tctcaacgaa gcttctgtga tgaaggagt caattgtcac 3180
 catgtggtgc gattgtctgg tgtggtgtcc caaggccagc caacactggt catcatgga 3240
 ctgatgacac ggggcgatct caaagttat ctccggtctc tgaggccaga aatggagaat 3300
 55 aatccagtc tagcacctcc aagcctgagc aagatgattc agatggccgg agagattgca 3360
 gacggcatgg catacctcaa cgccaataag ttctccaca gagacctgc tgcccggaat 3420
 tgcattgtag ccgaagattt cacagtcaaa atcggagatt ttggtatgac gcgagatatc 3480
 tatgagacag actattaccg gaaaggagcg aaagggtgc tgcccggtgc ctggtgtct 3540
 cctgagtcct tcaaggatgg agtcttcacc acttactcgg acgtctggtc ctccggggtc 3600
 60 gtcctctggg agatcgccac actggccgag cagccctacc agggctgtgc caacgagca 3660
 gtccttcgct tcgtcatgga gggcgccctt ctggacaagc cagacaactg tcttgacatg 3720
 ctggttgaaac tgatgcgcac gtgctggcag tataacccca agatgaggcc ttccttctct 3780

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840
 tacagcgagg agaacaagct gcccagagcg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
 gagagcgtec ccctggaccc ctgggcctcc tgcctctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
 tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggctctccg cgccagcttc 4020
 5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92
 10 <211> 726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 15 <302> PDGFB
 <310> NM002608

<400> 92
 20 atgaatcgct gctgggcgct cttcctgtct ctctgtctgt acctgctgtt ggtcagcgcc 60
 gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgtctg gtgaccactc gatccgctcc 120
 tttgatgatc tccaacgcct gctgcacgga gaccccgagg aggaagatgg ggccgagttg 180
 gacctgaaca tgaccgcgtc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
 aggagcctgg gttccctgac cattgtctgag cgggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300
 accgaggtgt tcgagatctc cgggcgcctc atagaccgca ccaacgccaa cttcctggtg 360
 25 tggccgcccct gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgtc gcaacaaccg caacgtgcag 420
 tgccgccccca ccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgctg 480
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540
 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccg ggggttccca ggagcagcga 600
 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gagtccgccc gcccccaag 660
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcat gacaagacgg cactgaagga gacccttgga 720
 gcctag 726

<210> 93
 35 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 40 <302> TGFbetaR1
 <310> NM004612

<400> 93
 45 atggaggcgg cggctcgctgc tccgcgtccc cggctgctcc tcctcgctgt ggccggcgcc 60
 gcgccggcgg cggcgccgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
 tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
 gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
 50 cttggtcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420
 ctcatgttga tggctctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
 gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540
 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcaggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
 attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaaag gtcgatttgg agaagtttgg 660
 55 agaggaaagt ggcggggaga agaagttgct gttaagatat tctcctctag agaagaacgt 720
 tcgtgggtcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaattg tacgtcatga aaacatcctg 780
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttgga ctacagctctg gttgggtgtc 840
 gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaacaa gatacacagt tactgtggaa 900
 ggaattgata aacttgctct gtccacggcg agcggctctg cccatcttca catggagatt 960
 60 gttggtaccc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020
 gtaaagaaga atggaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

	cctgaagttc	tcgatgattc	cataaatatg	aaacatthttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tgggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtacctt	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
5	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaat	gttggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgcg	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtca	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210>	94					
	<211>	4044					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
15	<300>						
	<302>	Flk1					
	<310>	AF035121					
	<400>	94					
20	atgcagagca	aggtgctgct	ggcgcgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccggggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgccatagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggcttttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaagg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagatth	gttctgtgat	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagtgtg	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcct	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttgagaa	720
	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atthtttgagc	accttaacta	tagatggtgt	aaccggagt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttggaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggataaaaa	tggaaatccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgaagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaaagctg	tctcagtga	aaaccatac	1440
45	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgtctaat	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggaacatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtca	acaaagtccg	gagaggagag	1620
	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	ccactgagc	aggagagcgt	gtctttgttg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
50	cctgttttga	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcttagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
55	tttaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	ttttcataa	tagaaggtgc	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagttagc	acggcgggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcacctctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggg	2400
60	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccatggg	atgaacattg	tgaacagctg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggcgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

5 acttgacagga cagtagcagt caaaatggtg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggt accatctcaa tgtgggtcaac 2700
 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
 tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
 aaagggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggtctgaaa 2880
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
 aagtccttca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttctctg 3000
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttata ggagaagAAC 3120
 10 gtggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
 agaaaaggag atgctcgctt ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtgttt tgctgtggga aatattttcc 3300
 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggg ggaacatttg 3480
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaa actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgctacctc acctgttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 20 gatatcccggt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtatgggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 tcttttgggt gaatgggtgc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggcctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
 25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

<210> 95
 <211> 4017
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Flt1
 35 <310> AF063657

<400> 95
 atggtcagct actgggacac cgggggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
 40 acaggatcta gttcagggttc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttaaaa aggcacccag 120
 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
 tggctctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
 tgtggaagaa atbggcaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaaggcaac 300
 cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360
 45 gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
 gaaatccccg aaattatata catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
 acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagttttccac ttgacacttt gatccctgat 540
 ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa 600
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
 50 ctacacacac gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720
 aaattactta gaggccatac tcttgctctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
 agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
 cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
 atgcagaaca aagacaaagg actttatact tbtctgtgta ggagtggacc atcatcaaa 960
 55 tctgttaaca cctcagtgc tatatatgat aaagcattca tcactgtgaa acatcgaaaa 1020
 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctctacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
 gcatttccct cgcgggaagt tgtatggtta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
 gctcgtattt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
 gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgttataaaa cctcactgcc 1260
 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320
 60 cgggtctctc acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatcct 1380
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccac tgtaaccata atcattccga agcaagggtg 1440
 gacttttgtt ccaataatga agagtccctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

agaattgaga gcatcactca ggcgatggca ataatagaag gaaagaataa gatggctagc 1560
accttggttg tggctgactc tagaatttct ggaatctaca tttgcatagc ttccaataaa 1620
gttgggactg tgggaagaaa cataagcttt tatatcacag atgtgccaaa tgggtttcat 1680
gttaacttgg aaaaaatgcc gacggaagga gaggacctga aactgtcttg cacagttac 1740
5 aagttcttat acagagacgt tacttggatt ttactgcgga cagttaataa cagaacaatg 1800
cactacagta ttagcaagca aaaaatggcc atcactaagg agcactccat cactcttaat 1860
cttaccatca tgaatgtttc cctgcaagat tcaggcacct atgcctgcag agccaggaat 1920
gtatacacag gggaagaaat cctccagaag aaagaaatta caatcagaga tcagggaagca 1980
ccatacctcc tgcgaaacct cagtgtacac acagtggcca tcagcagttc caccacttta 2040
10 gactgtcatg ctaatggtgt ccccgagcct cagatcactt ggtttaaaaa caaccacaaa 2100
atacaacaag agcctggaat tatttttagga ccaggaagca gcacgctgtt tattgaaaga 2160
gtcacagaag aggatgaagg tgtctatcac tgcaaaagcca ccaaccagaa gggctctgtg 2220
gaaagtccag catacctcac tgttcaagga acctcggaca agtctaactt ggagctgac 2280
actctaactc gcacctgtgt ggctgcgact ctctctggc tcctattaac cctctttac 2340
15 cgaaaaatga aaaggtcttc ttctgaaata aagactgact acctatcaat tataatggac 2400
ccagatgaag ttcttttggga tgagcagtgat gagcggctcc cttatgatgc cagcaagtgg 2460
gagtttgccc gggagagact taaactgggc aaatcacttg gaagaggggc ttttggaaaa 2520
gtggttcaag catcagcatt tggcattaag aaatcaccta cgtgccggac tgtggtgtg 2580
20 aaaaatgctga aagagggggc cacggccagc gactacaaag ctctgatgac tgagctaaaa 2640
atcttgacct acattggcca ccatctgaac gtggttaacc tgcggggagc ctgcaccaag 2700
caaggagggc ctctgatggt gattgttgaa tactgcaaat atggaaatct ctccaactac 2760
ctcaagagca aacgtgactt attttttctc aacaaggatg cagcactaca catggagcct 2820
aagaagaaa aaatggagcc aggcctggaa caaggcaaga aaccaagact agatagcgtc 2880
accagcagcg aaagctttgc gagctccggc tttcaggaag ataaaagtct gactgatgtt 2940
25 gaggaagagg aggatcttga cggtttctac aaggagccca tcactatgga agatctgatt 3000
tcttacagtt ttcaagtggc cagaggcatg gacttctgt cttccagaaa gtgcattcat 3060
cgggacctgg cagcgagaaa cattctttta tctgagaaca acgtggtgaa gatttgtgat 3120
tttggccttg cccgggatat ttataagaac cccgattatg tgagaaaagg agatactcga 3180
cttctctga aatggatggc tctgaaatct atctttgaca aaatctacag caccaagagc 3240
30 gacgtgtggt cttacggagt attgtgtgg gacttttgc agtcgcctga gggaaggcat gaggatgaga 3360
ccaggagtac aaatggatga ggacttttgc agtcgcctga gggaaggcat gaggatgaga 3360
gctcctgagt actctactcc tgaaatctat cagatcatgc tggactgctg gcacagagac 3420
ccaaaagaaa ggccaagatt tgcagaactt gtggaaaaac taggtgattt gcttcaagca 3480
aatgtacaac aggatggtaa agactacatc ccaatcaatg ccatactgac aggaaatagt 3540
35 ggggtttacat actcaactcc tgccttctct gaggaacttct tcaaggaaaag tatttcagct 3600
ccgaagttta attcaggaag ctctgatgat gtcagatatg taaatgcttt caagttcatg 3660
agcctggaaa gaatcaaaac ctttgaagaa cttttaccga atgccacctc catgtttgat 3720
gactaccagg ggcacagcag cactctgttg gcctctccca tgctgaagcg cttcacctgg 3780
actgacagca aacccaaggc ctgcgtctag attgacttga gagtaaccag taaaagtaag 3840
40 gactcggggc tgtctgatgt cagcaggccc agtttctgcc attocagctg tgggcagctc 3900
agcgaaggca agcgcaggtt cacctacgac cacgctgagc tggaaaggaa aatcgcgctg 3960
tgctccccgc ccccagacta caactcgggtg gtctgtact ccaccaccacc catctag 4017

45 <210> 96
<211> 3897
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> Flt4
<310> XM003852

55 <400> 96
atgcagcggg ggcgcgcgct gtgcctgcga ctgtggctct gcctgggact cctggacggc 60
ctggtgagtg gctactccat gacccccccg accttgaaca tcacggagga gtcacacgtc 120
atcgacaccg gtgacagcct gtccatctcc tgcaggggac agcaccacct cgagtgggct 180
tggccaggag ctcaggaggc gccagccacc ggagacaagg acagcgagga cacgggggtg 240
gtgcgagact gcgagggcac agacgcccag ccctactgca aggtgttgct gctgcacgag 300
60 gtacatgcca acgacacagg cagctactgc tgctactaca agtacatcaa ggcacgcatc 360
gagggcacca cggccgccag ctctactgtg ttctgtgagag actttgagca gccattcatc 420
aacaagcctg acacgctctt ggtcaacagg aaggacgcca tgtgggtgcc ctgtctggtg 480

5 tccatccccg gcctcaatgt cacgctgcgc tcgcaaagct cgggtgctgtg gccagacggg 540
 caggaggtgg tgtgggatga cgggcggggc atgctcgtgt ccacgccact gctgcacgat 600
 gccctgtacc tgcagtgcga gaccacctgg ggagaccagg acttcctttc caacccttc 660
 ctggtgcaca tcacaggcaa cgagctctat gacatccagc tgttgcccag gaagtgcgtg 720
 gagctgctgg taggggagaa gctggctcgt aactgcaccg tgtgggctga gtttaactca 780
 ggtgtcacct ttgactggga ctaccacagg aagcaggcag agcggggtaa gtgggtgccc 840
 gagcgacgct ccacagcagc ccacacagaa ctctccagca tcctgaccat ccacaacgtc 900
 agccagcacg acctgggctc gtatgtgtgc aaggccaaca acggcatcca gcgatttcgg 960
 gagagcaccg aggtcattgt gcatgaaaat cccttcatca gcgtcgagtg gctcaaagga 1020
 10 cccatcctgg agggcacggc aggagacgag ctggtgaagc tgcccgtgaa gctggcagcg 1080
 taccctccgc ccgagttcca gtggtacaag gatggaaagg cactgtccgg gcgccaagc 1140
 ccacatgcc tgggtgctcaa ggaggtgaca gaggccagca caggcaccta caccctcgcc 1200
 ctgtggaact ccgctgctgg cctgaggcgc aacatcagcc tggagctggg ggtgaatgtg 1260
 cccccccaga tacatgagaa ggaggcctcc tccccagca tctactcgcg tcacagccgc 1320
 15 caggccctca cctgcacggc ctacgggggtg cccctgcctc tcagcatcca gtggcactgg 1380
 cggccctgga caccctgcaa gatgtttgcc cagcgtagtc tccggcggcg gcagcagcaa 1440
 gacctcatgc cacagtgcgg tgactggagg gcggtgaccg cgcaggatgc cgtgaacccc 1500
 atcgagagcc tggacacctg gaccgagttt gtggaggga agaataagac tgtgagcaag 1560
 ctggtgatcc agaatgccaa cgtgtctgcc atgtacaagt gtgtggtctc caacaagggtg 1620
 20 ggccaggatg agcggctcat ctacttctat gtgaccacca tccccgacgg cttcaccatc 1680
 gaatccaagc catccgagga gctactagag ggccagccgg tgctcctgag ctgccaagcc 1740
 gacagctaca agtacgagca tctgcgctgg taccgcctca acctgtccac gctgcacgat 1800
 ggcacgggga acccgcttct gctcactgc aagaacgtgc atctgttcgc caccctctg 1860
 gccgccagcc tggaggaggt ggcacctggg gcgcgccacg ccacgctcag cctgagtatc 1920
 25 ccccgctcg cgcccgagca cgaggccac tatgtgtgcg aagtgcaga cggcgcgagc 1980
 catgacaagc actgccacaa gaagtacctg tcggtgcagg ccctggaagc ccctcggtc 2040
 acgcagaact tgaccgacct cctggtgaac gtgagcgact cgctggagat gcagtgtctg 2100
 gtggccggag cgcacgcgcc cagcatcgtg tggtaaaaag acgagaggct gctggaggaa 2160
 aagtctggag tcgacttggc ggactccaac cagaagctga gcatccagcg cgtgcgcgag 2220
 30 gaggatcgcg gacgctatct gtgcagcgtg tgcaacgcca agggctgctg caactcctcc 2280
 gccagcgtgg ccgtggaagg ctccgaggat aagggcagca tggagatcgt gatccttctc 2340
 ggtaccggcg tcatcgctgt cttcttctgg gtctcctcc tctcatctt ctgtaacctg 2400
 aggaggccgg ccacgcgaga catcaagacg ggctacctgt ccatcatcat ggaccccg 2460
 gaggtgcctc tggaggagca atgcgaatac ctgtcctacg atgccagcca gtgggaattc 2520
 35 ccccgagagc ggctgcacct ggggagagtg ctcggtacg gcgccttcgg gaagggtggg 2580
 gaagcctccg ctttcggcat ccacaagggc agcagctgtg acaccgtggc cgtgaaaatg 2640
 ctgaaagagg gcgccacggc cagcgagcag cgcgcgctga tgtcggagct caagatcctc 2700
 attcacatcg gcaaccacct caacgtggtc aacctcctcg gggcggtgcac caagccgag 2760
 ggccccctca tgggtgatcgt ggagtctctg aagtacggca acctctccaa cttcctgcgc 2820
 40 gccaaagcgg acgccttcag cccctgcgcg gagaagtctc ccgagcagcg cggacgcttc 2880
 cgcgccatgg tggagctcgc caggctggat cggaggcggc cggggagcag cgacagggtc 2940
 ctcttcgcgc ggttctcgaa gaccgagggc ggagcgaggc gggcttctcc agaccaagaa 3000
 gctagagacc tgtggctgag cccgctgacc atgggaagat ttgtctgcta cagcttccag 3060
 gtggccagag ggatggagtt cctggcttcc cgaaagtga tccacagaga cctggctgct 3120
 45 cggaacattc tgctgtcgga aagcgacgtg gtgaagatct gtgactttgg ccttgcccgg 3180
 gacatctaca aagaccccca ctacgtccgc aagggcagtg cccggctgcc cctgaagtgg 3240
 atggcccttg aaagcatctt cgacaagggtg tacaccacgc agagtgcgtg gtggtccttc 3300
 ggggtgcttc tctgggagat cttctctctg ggggcctccc cgtaccctgg ggtgcagatc 3360
 aatgaggagt tctgccagcg gctgagagac ggcaacaagga tgaggggccc ggagctggcc 3420
 50 actcccgcca tacgcgcgat catgctgaac tgctggtccg gagaccccaa ggcgagacct 3480
 gcattctcgg agctggtgga gatcctgggg gacctgctcc agggcagggg cctgcaagag 3540
 gaagaggagg tctgcatggc cccgcgcagc tctcagagct cagaagaggg cagcttctcg 3600
 caggtgtcca ccatggccct acacatgcc ctgagtgacg ctgaggacag cccgccaagc 3660
 ctgcagcgcc acagcctggc cgccaggtat tacaactggg tgtcctttcc cgggtgcctg 3720
 55 gccagagggg ctgagaccgg tggttcctcc aggatgaaga catttgagga attccccatg 3780
 accccaacga cctacaaagg ctctgtggac aaccagacag acagtgggat ggtgctggcc 3840
 tcggaggagt ttgagcagat agagagcagg catagacaag aaagcggtt caggtag 3897

60 <210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggccgctcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggg	tcagcatata	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggcttttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tggtggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atthtttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgacgacatc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttgggta	cccccccca	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaa	tggaaatccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agttagtgaa	agagacacag	gaaattacac	tgatcatcct	1200
	accaaaccaca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtgggtc	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggatttgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaagaaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tggtatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtagccttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
35	aggggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgttttga	agaacttgg	tactcttttg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcacatc	tgaggagcca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcactctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctccatttgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	ccttttgcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catatttggtc	accatctcaa	tggtgtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgatttgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aaagaaaatg	aatttgcctc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtcctcca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaggt	gtatccacag	ggacctggcg	gcagaaata	tcctcttacc	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaa attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
 5 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 10 ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 tcttttggtg gaatgggtgcc cagcaaaaagc agggagctctg tggcatctga aggctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacccg tagcacagcc 4020
 cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctccctgttta a 4071

15 <210> 98
 <211> 1410
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> MMP1
 <310> M13509

25 <400> 98
 atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgc tcacagcttc 60
 ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
 tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
 30 gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
 gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgctgatgt ggctcagttt 300
 gtcctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggtagac gattgaaaaat 360
 tacacgccag atttgccaag agcagatgtg gacctgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
 tggagttaag tcacacctct gacattcacc aaggtctctg agggccaagc agacatcatg 480
 atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
 35 cttgctcatg cttttcaacc aggccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
 gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccgc tcatgaactc 660
 ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
 accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatata 780
 ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccatc ggccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
 40 aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
 ttctacatgc gcacaaatcc cttctaccgg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
 tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
 cggtttttca aagggaataa gtactgggac gttcagggac agaattgtgt acacggatac 1080
 cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
 45 ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggtat 1200
 gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
 ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
 ggaacaagac aatacaaatt tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
 50 aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga

<210> 99
 <211> 1743
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP10
 <310> XM006269

60 <400> 99
 aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatte cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

5 agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240
 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
 10 tcttgacggt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaaccacact 360
 tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaaga gatgctgttg attctgccat 420
 tgagaaaagt ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
 tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacact ggacctgggc tttatggaga 600
 15 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaaccctt 840
 ggtgcccaaa aaatctgttc cttcgggagc tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
 20 gtccctcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaag acagatattt 960
 ttggcgaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
 aggcattccat accctgggtt ttcctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
 25 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
 tagccagtc atggagcaag gcttccttag actaatagct gatgactttc caggagtga 1320
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtttgag tttgacccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
 gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaata aaatctaata 1500
 30 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tgggttaattt ttcttgcatt ttctgtgact 1560
 gaagaagatg agccttgacg atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740
 ctt 1743

<210> 100
 <211> 1467
 <212> DNA
 35 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP11
 <310> XM009873

40 <400> 100
 atggctccgg ccgctgggt ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc ccgatgctg 60
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgcggga cggccaccac 120
 45 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgcccag tagccggga 180
 cctgcccctg ccacgcagga agcccccg cctgccagca gcctcaggcc tccccgctgt 240
 ggcgtgcccg acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcggtt cccatggcag 360
 ttggtgcagg agcaggtgcg gcagacgat ggcaggccc taaaggtatg gagcgatgtg 420
 50 acgccactca cctttactga ggtgcacgag ggccgtgctg acatcatgat cgacttcgcc 480
 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcaccc tggccatgcc 540
 ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
 atcggggatg accagggcac agacctgctg caggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaa gctctgatgt ccgccttcta cacctttcgc 720
 55 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
 tggccactg tcacctccag gacccagccc ctgggcccc aggtgggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgctggagcc agacgcccc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
 gtctccacca tccgaggcga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
 gggggccagc tgcagcccg ctaccacga ttggcctct gccactggca gggactgcc 1020
 60 agccctgtgg acgctgcctt cgaggatgcc caggccaca tttggttctt ccaaggtgct 1080
 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtcctgggccc cgcaccct caccgagctg 1140
 ggccctggta ggttcccggt ccatgctgcc ttggtctggg gtcccagaa gaacaagatc 1200
 tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccaccca gcaccggcg tgtagacagt 1260

```

      cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
      caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380
      gtgaaggatga aggctctgga aggttccccc cgtctcgtgg gtcttgactt ctttggtgtg 1440
      gccgagcctg ccaacacttt cctctga                                     1467
5
      <210> 101
      <211> 1653
      <212> DNA
10      <213> Homo sapiens

      <300>
      <302> MMP12
      <310> XM006272
15

      <400> 101
      atgaagtttc ttctaatact gtcctgcag gccactgctt ctggagctct tccccgaac 60
      agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttgggtg agagatactt agaaaaattt 120
      tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
20      aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
      acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300
      agggaaatgc caggggggcc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
      tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaagc tttccaagta 420
      tggagtaatg ttacccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
25      gtggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
      ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
      gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
      nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
      nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
30      nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
      nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
      nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacacctc 960
      aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtc 1020
      ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080
35      ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
      ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaatttta 1200
      atttcttctc tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
      agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttttaagacca 1320
      gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
40      gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
      tggaggtatg atgaaaggag acagatgatg gaccctggtt atcccaaact gattaccaag 1500
      aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat gcagctctct actctaaaaa caatactac 1560
      tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaa 1620
      acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag                                     1653
45

      <210> 102
      <211> 1416
      <212> DNA
50      <213> Homo sapiens

      <400> 102
      atgcatccag gggctcctggc tgccttctc ttcttgagct ggactcattg tcgggccctg 60
      ccccttccca gtggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
55      cgctacctga gatcatacta ccactctaca aatctcgagg gaatcctgaa ggagaatgca 180
      gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagcttt tcttcggctt agaggtgact 240
      ggcaaaactg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgagg ggttctctat 300
      gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaatggt ccaaaatgaa ttttaacctac 360
      agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
60      gccttcaaag tttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
      gctgacatca tgatctcttt tggaaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540
      ccctctggcc tgctggctca tgcttttctt cctgggccaa attatggagg agatgcccat 600

```

5 tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttgtt tcttggtgct 660
 gcgcatgagt tcggccactc cttaggtcct gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720
 tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttcctgatga cgaagtacaa 780
 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840
 ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900
 atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcaggttga tgcggagctg 960
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
 ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat tttgggctct taatggttat 1080
 10 gacattctgg aagggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140
 aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctgtt ctgagaaac 1200
 caggtctgga gatatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
 gaagaagact tcccaggaat tgggtataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320
 atctattttt tcaacggacc catcacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattgtt 1380
 15 cgcgtcatgc cagcaaattc cattttgtgg tgtaa 1416

<210> 103
 <211> 1749
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP14
 <310> NM004995

25 <400> 103

30 atgtctccc cccaagacc ccccgttgt ctctgctcc ccctgctcac gctcggcacc 60
 gcgctcgctt ccctcggttc ggcccaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
 caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtacccaca cacagcgctc accccagtc 180
 ctctcagcgg ccctcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaag cgtacgcca tccagggctc caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420
 35 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
 gaggtgccc atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgacat catgatcttc 540
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgaggcgcg ctctctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcttggtggc tgtgcacgag 720
 40 ctgggcccatt ccctggggct cgagcattcc agtgaccctt cggccatcat ggcaccctt 780
 taccagtggg tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccg gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc aggggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccggcctt ctgttctctga taaacccaaa aacccacact atgggcccga catctgtgac 960
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 45 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccatt tggccagttc 1080
 tggcggggcc tgcttgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatcgtc 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgagggtct cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 50 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcaactactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500
 gccctgaggg actggatggg ctgcccacgc ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggaggcg gggggcggt gagcgcggt 1620
 55 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cggtgggcct tgcagtttc 1680
 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggag 1740
 aaggtctga 1749

60 <210> 104
 <211> 2010
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP15
<310> NM002428

5

<400> 104

atgggcagcg	acccgagcgc	gcccggacgg	ccgggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60
cgggaggagg	cggcgcgcc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tgggtgttct	gggctgcctg	120
ggccttgccg	tagcggccga	agacgcggag	gtccatgccg	agaactggct	gcggctttat	180
10 ggctacctgc	ctcagcccag	ccgcatatg	tccaccatgc	gttccgcca	gatcttgcc	240
tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccgggtg	gctcgacgaa	300
gagaccaagg	agtggatgaa	gcggccccgc	tgtgggggtgc	cagaccagtt	cgggggtacga	360
gtgaaagcca	acctgcggcg	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccgggag	gaagtggaaac	420
aaccaccatc	tgaccttttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480
15 atggaggcgg	tgcgcagggc	cttccgcgtg	tgggagcagg	ccacgcccct	ggtcttccag	540
gaggtgccct	atgaggacat	ccggctgcgg	cgacagaagg	aggccgacat	catggtactc	600
tttgccctctg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccgggtg	ctttctggcc	660
cagcctatt	tccctggccc	cggcctaggg	ggggacaccc	atthttgacgc	agatgagccc	720
tggaccttct	ccagcactga	cctgcatgga	aacaacctct	tcctggtggc	agtgcacgag	780
20 ctggggccacg	cgctggggct	ggagcaactc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
taccagtggg	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccagg	acgatctccg	tggcatccag	900
cagctctacg	gtaccccaga	cggtcagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960
ccacggcgcc	caggccggcc	tgaccaccgg	ccgcccggc	ctccccagcc	accaccccca	1020
ggtgggaagc	cagagcggcc	cccaaagccg	ggccccccag	tccagccccg	agccacagag	1080
25 cggcccgcacc	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
cgcggggaga	tgttcgtgtt	caaggccgc	tggttctggc	gagtccggca	caaccgcgtc	1200
ctggacaact	atcccatgcc	catcgggcac	ttctggcggtg	gtctgcccgg	tgacatcagt	1260
gctgcctacg	agcgccaaga	cggtcgtttt	gtctttttca	aaggtgaccg	ctactggctc	1320
tttcgagaag	cgaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380
30 atcccctatg	accgcattga	cacggccatc	tgggtgggagc	ccacaggcca	caccttcttc	1440
ttccaagagg	acaggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500
cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggac	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttcctgagc	1560
aatgacgcag	cctacacctg	cttctacaag	ggcaccaaatt	actggaaatt	cgacaatgag	1620
cgcctgcgga	tggagcccgg	ctaccccaag	tccatcctgc	gggacttcat	gggctgccag	1680
35 gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggccgcccct	caacccccac	1740
gggggtgcag	agcccggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800
tttggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgtgg	tgggtgcagat	ggaggaggtg	1860
gcacggacgg	tgaacgtggt	gatgggtgctg	gtgccactgc	tgtgtgtgct	ctgcgtctctg	1920
ggcctcacct	acgcgtggt	gcagatgcag	cgcaagggtg	cggcacgtgt	cctgctttac	1980
40 tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga				2010

<210> 105
<211> 1824
45 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP16
50 <310> NM005941

<400> 105

atgatcttac	tcacattcag	cactggaaga	cggttggtatt	tctgtcatca	ttcgggggtg	60
tttttcttgc	aaaccttgct	ttggatttta	tgtgtctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120
55 ttcaatgtgg	aggtttggtt	acaaaagtac	ggctaccttc	caccgactga	ccccagaatg	180
tcagtgtctg	gctctgcaga	gaccatgcag	tctgccctag	ctgccatgca	gcagttctat	240
ggcattaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300
tgcgggtgtac	ctgaccagac	aagaggttagc	tccaaatttc	atattcgtcg	aaagcgatat	360
gcattgacag	gacagaaatg	gcagcacaa	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420
60 ccaaaagtag	gagaccctga	gactcgtaaa	gctattcgcc	gtgcctttga	tgtgtggcag	480
aatgtaactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagtg	aattagaaaa	tggcaaactg	540
gatgtggata	taaccattat	ttttgcatct	ggtttccatg	gggacagctc	tccctttgat	600

5 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
 cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttctttag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 gatgatttac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggagaccctt cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 10 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 gggaattttg tgttctttta aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctgggttacc ctcagtactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatttgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 15 aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
 catccaagat ccatcctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgatttg 1740
 20 gtttactactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

25 <210> 106
 <211> 1560
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> MMP17
 <310> NM004141

35 <400> 106
 atgcagcagt ttggtggcct ggagggccacc ggcatcctgg acgaggccac cctggccctg 60
 atgaaaaccc cacgctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgacccaggc tgcaggaga 120
 cgccaggctc cagcccccac caagtggaaac aagaggaacc tgtcgtggag ggtccggacg 180
 tcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
 aaggtctgga gcgacattgc gccctgaac ttccacgagg tggcgggag caccggccag 300
 40 atccagatcg acttctccaa ggccgacccat aacgacggct acccctcga cggcccccgc 360
 ggcaccgtgg cccacgcctt cttccccggc caccaccaca ccgcccggga caccacttt 420
 gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
 gtggctgtcc acgagtgttg ccacgccatt ggtgaaccgc tgcgtacgg gctccccctac 540
 atcatgcggc cgtactacca gggcccgtgt ggtgacccgc tgcgtacgg gctccccctac 600
 gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
 45 cagcccagg agcctcccct gctgccggag ccccagaca accggtccag cgccccgcc 720
 aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccgggg 780
 gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgccgggacc gcacctggtg 840
 tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900
 50 gtggacgccc tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020
 agcctcccgc ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg cccacaatga caggacttat 1080
 ttctttaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccggc 1140
 tacccccgcc agagccccct gtggagggtg gtcccagca cgtggacga cgccatgcgc 1200
 55 tggctccgac gtgcctccta cttcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
 gagctggagg tggcaccggg gtacccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
 gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggacg cggcagaggg gccccgcgcc 1380
 cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacgggt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
 tctggggcat cctctcccc gggggcccca ggccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
 60 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgccttg tggacagcgg cccaggccct gacgctatga 1560

<210> 107

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107

10	atggaggcgc	taatggcccg	gggcgcgcgc	acgggtcccc	tgagggcgct	ctgtctcctg	60
	ggctgcctgc	tgagccacgc	cgccgcgcgc	ccgtcgccca	tcatcaagtt	ccccggcgat	120
	gtcgccccc	aaacggacaa	agagttggca	gtgcaatacc	tgaacacctt	ctatggctgc	180
	cccaaggaga	gctgcaacct	gtttgtgctg	aaggacacac	taaagaagat	gcagaagttc	240
	tttggactgc	cccagacagg	tgatcttgac	cagaatacca	tcgagaccat	gcggaagcca	300
15	cgctgcggca	accagatgt	ggccaactac	aacttcttec	ctcgcaagcc	caagtgggac	360
	aagaaccaga	tcacatacag	gatcattggc	tacacacctg	atctggaccc	agagacagtg	420
	gatgatgcct	ttgctcgtgc	cttccaagtc	tggagcgatg	tgacccact	gcggtttct	480
	cgaatccatg	atggagaggc	agacatcatg	atcaactttg	gccgctggga	gcatggcgat	540
	ggatacccct	ttgacggtaa	ggacggactc	ctggctcatg	ccttcgcccc	aggcactggg	600
20	gttgggggag	actcccattt	tgatgacgat	gagctatgga	ccttgggaga	aggccaagtg	660
	gtccgtgtga	agtatggcaa	cgccgatggg	gagtactgca	agttccccct	cttgttcaat	720
	ggcaaggagt	acaacagctg	cactgatact	ggccgcagcg	atggcttctc	ctggtgctcc	780
	accacctaca	actttgagaa	ggatggcaag	tacggcttct	gtcccatga	agccctgttc	840
	accatgggag	gcaacgctga	aggacagccc	tgcaagtttc	cattccgctt	ccagggcaca	900
25	tcctatgaca	gctgcaccac	tgagggccgc	acggatggct	accgctgggt	cggcaccact	960
	gaggactacg	accgcgacaa	gaagtatggc	ttctgcccct	agaccgccat	gtccactgtt	1020
	ggtgggaact	cagaagggtg	cccctgtgtc	ttccccttca	cttctctggg	caacaaatat	1080
	gagagctgca	ccagcgccgg	ccgcagtgac	ggaaagatgt	ggtgtgagac	cacagccaac	1140
	tacgatgacg	accgcaagtg	gggtctctgc	cctgaccaag	ggtacagcct	gttcctcgtg	1200
30	gcagcccacg	agtttggcca	cgccatgggg	ctggagcact	cccaagaccc	tggggccctg	1260
	atggcaccca	tttacacct	caccaagaac	ttcgcgtctg	cccaggatga	catcaagggc	1320
	attcaggagc	tctatggggc	ctctcctgac	attgaccttg	gcaccggccc	cacccccaca	1380
	ctgggcccct	tcaactcctg	gatctgcaaa	caggacattg	tatttgatgg	catcgctcag	1440
	atccgtggtg	agatcttctt	cttcaaggac	cggttcattt	ggcggactgt	gacgccacgt	1500
35	gacaagccca	tggggcccct	gctggtggcc	acattctggc	ctgagctccc	ggaaaagatt	1560
	gatgcggtat	acgaggcccc	acaggaggag	aaggctgtgt	tctttgcagg	gaatgaatac	1620
	tggatctact	cagccagcac	cctggagcga	gggtacccca	agccactgac	cagcctggga	1680
	ctgccccctg	atgtccagcg	agtggatgcc	gcctttaact	ggagcaaaaa	caagaagaca	1740
	tacatctttg	ctggagacaa	attctggaga	tacaatgagg	tgaagaagaa	aatggatcct	1800
40	ggctttccca	agtcacatgc	agatgcctgg	aatgccatcc	ccgataacct	ggatgcgctc	1860
	gtggacctgc	agggcgggcg	tcacagctac	ttcttcaagg	gtgcctatta	cctgaagctg	1920
	gagaacccaa	gtctgaagag	cgtgaagttt	ggaagcatca	aatccgactg	gctaggctgc	1980
	tga						1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108

60	atgaagagtc	ttccaatcct	actgttgctg	tgcggtggcag	tttgctcagc	ctatccattg	60
	gatggagctg	caaggggtga	ggacaccagc	atgaaccttg	ttcagaaata	tctagaaaac	120
	tactacgacc	tcgaaaaaga	tgtgaaacag	tttgtttaga	gaaaggacag	tggctcctgt	180

	gttaaaaaaa	tccgagaaat	gcagaagttc	cttgatttgg	aggtgacggg	gaagctggac	240
	tccgacactc	tggaggtgat	gcgcaagccc	aggtgtggag	ttcctgacgt	tggtcacttc	300
	agaacctttc	ctggcatccc	gaagtggagg	aaaaccacc	ttacatacag	gattgtgaat	360
5	tatacaccag	atgtgcaaaa	agatgctgtt	gattctgctg	ttgagaaagc	tctgaaagtc	420
	tgggaagagg	tgactccact	cacattctcc	aggctgtatg	aaggagaggc	tgatataatg	480
	atctcttttg	cagtttagaga	acatggagac	ttttaccctt	ttgatggacc	tggaatgtt	540
	ttggcccatg	cctatgcccc	tgggccaggg	attaatggag	atgcccactt	tgatgatgat	600
	gaacaatgga	caaaggatac	aacagggacc	aatttatttc	tcgttgctgc	tcatgaaatt	660
10	ggccactccc	tgggtctctt	tactcagcc	aacactgaag	ctttgatgta	cccactctat	720
	cactcactca	cagacctgac	tgggttccgc	ctgtctcaag	atgatataaa	tggcattcag	780
	tccctctatg	gacctcccc	tgactcccct	gagaccccc	tggtaccac	ggaacctgtc	840
	cctccagaac	ctgggacgac	agccaactgt	gatcctgctt	tgtcctttga	tgctgtcagc	900
	actctgaggg	gagaaatcct	gatctttaa	gacaggcact	tttggcgcaa	atccctcagg	960
15	aagcttgaac	ctgaattgca	tttgatctct	tcattttggc	catctcttcc	ttcaggcggtg	1020
	gatgccgcat	atgaagttac	tagcaaggac	ctcgttttca	tttttaaagg	aaatcaattc	1080
	tgggccatca	gaggaaatga	ggtacgagct	ggatacccaa	gaggcatcca	cacctaggt	1140
	ttccctccaa	ccgtgaggaa	aatcgatgca	gccattttctg	ataaggaaaa	gaacaaaaca	1200
	tatttctttg	tagaggacaa	atactggaga	tttgatgaga	agagaaattc	catggagcca	1260
20	ggctttccca	agcaaatagc	tgaagacttt	ccagggattg	actcaaagat	tgatgctgtt	1320
	tttgaagaat	ttgggttctt	ttatttcttt	actggatctt	cacagttgga	gtttgacca	1380
	aatgcaaga	aagtgcacac	cactttgaag	agtaacagct	ggcttaattg	ttga	1434
	<210> 109						
25	<211> 1404						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
30	<302> MMP8						
	<310> NM002424						
	<400> 109						
35	atgttctccc	tgaagacgct	tccatttctg	ctcttactcc	atgtgcagat	ttccaaggcc	60
	tttctgtgat	cttctaaaga	gaaaaataca	aaaactgttc	aggactacct	ggaaaagttc	120
	taccaattac	caagcaacca	gtatcagctc	acaaggaaga	atggcactaa	tgtgatcggt	180
	gaaaagctta	aagaaatgca	gcgatttttt	gggttgaatg	tgacggggaa	gccaaatgag	240
	gaaactctgg	acatgatgaa	aaagcctcgc	tgtggagtgc	ctgacagtgg	tggttttatg	300
40	ttacccccag	gaaaccccaa	gtgggaacgc	actaacttga	cctacaggat	tcgaaactat	360
	acccacacgc	tgtcagaggc	tgaggtagaa	agagctatca	aggatgcctt	tgaactctgg	420
	agtgttgcat	cacctctcat	cttcaccagg	atctcacagg	gagaggcaga	tatcaacatt	480
	gctttttacc	aaagagatca	cgggtgacaat	tctccatttg	atggacccaa	tggaatcctt	540
	gctcatgcct	ttcagccagg	ccaagggtatt	ggaggagatg	ctcattttga	tgccgaagaa	600
45	acatggacca	acacctccgc	aaattacaac	ttgtttcttg	ttgctgctca	tgaatttggc	660
	cattcttttg	ggctcgtcga	ctcctctgac	cctgggtgcct	tgatgtatcc	caactatgct	720
	ttcagggaaa	ccagcaacta	ctcactccct	caagatgaca	tcgatggcat	tcaggccatc	780
	tatggacttt	caagcaacc	tatccaacct	actggacca	gcacacccaa	accctgtgac	840
	cccagtttga	catttgatgc	tatcaccaca	ctccgtggag	aaatactttt	ctttaaagac	900
50	aggtacttct	ggagaaggca	tcctcagcta	caaagagtcg	aaatgaattt	tatttctcta	960
	ttctggccat	cccttccaac	tggtatacag	gctgcttatg	aagattttga	cagagacctc	1020
	attttctctat	ttaaaggcaa	ccaatactgg	gctctgagtg	gctatgatat	tctgcaaggt	1080
	tatcccaagg	atatatcaaa	ctatggcttc	cccagcagcg	tccaagcaat	tgacgcagct	1140
	gttttctaca	gaagtaaaac	atacttcttt	gtaaatgacc	aattctggag	atatgataac	1200
55	caaagacaat	tcattggagcc	agggttatccc	aaaagcatat	cagggtgcctt	tccaggaata	1260
	gagagtaaag	ttgatgcagt	tttccagcaa	gaacatttct	tccatgtctt	cagtgagcca	1320
	agatattacg	catttgatct	tattgtctcag	agagttacca	gagttgcaag	aggcaataaa	1380
	tggcttaact	gtagatatgg	ctga				1404
60	<210> 110						
	<211> 2124						
	<212> DNA						

<213> Homo sapiens.

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

atgagcctct ggcagccctt ggtcctgggtg ctccctgggtg tgggctgctg ctttctgtgcc 60
cccagacagc gccagtccac ccttgtgtctc ttccctggag acctgagaac caatctcacc 120
10 gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatgggt acactcgggt ggcagagatg 180
cgtggagagt cgaatctctt ggggcctgctg ctgctgtctt tccagaagca actgtccctg 240
cccagagacc gtgagctgga tagcgccacg ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgctggg 300
gtcccagacc tgggcagatt ccaaaccttt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360
atcacctatt ggatccaaaa ctactcggaa gacttgccgc gggcggtgat tgacgacgcc 420
15 tttgcccgcg ccttcgcact gtggagcgcg gtgacgcgc tcaccttcac tcgctgttac 480
agccgggacg cagacatcgt catccagttt ggtgtgcgag agcacggaga cgggtatccc 540
ttcgacggga aggacgggct cctggcacac gcctttcctc ctggcccccg cattcaggga 600
gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccttgggca agggcgctgt ggttccaact 660
cggtttgga acgcagatgg cgcggcctgc cacttcccct tcatcttga gggccgctcc 720
20 tactctgcct gcaccaccga cggctcgtcc gacggcttgc cctggtgcag taccacggcc 780
aactacgaca ccgacgaccg gtttggcttc tgccccagcg agagactcta caccaggac 840
ggcaatgctg atgggaaacc ctgccagttt ccattcatct tccaaggcca atcctactcc 900
gcctgcacca cggacggctg ctccgacggc taccgctggt gcgccaccac cgccaactac 960
gaccgggaca agctcttcgg cttctgcccg acccgagctg actcgacggt gatggggggc 1020
25 aactcggcgg gggagctgtg cgtcttcccc ttactttcc tgggtaagga gtactcgacc 1080
tgtaccagcg agggccgcgg agatgggcgc ctctggtgctg ctaccacctc gaactttgac 1140
agcgacaaga agtggggctt ctgcccggac caaggataca gtttgttctt cgtggcggcg 1200
catgagttcg gccacgcgct. gggcttagat cattcctcag tgccggaggc gctcatgtac 1260
cctatgtacc gcttactga ggggcccccc ttgcataagg acgacgtgaa tggcatccgg 1320
30 cacctctatg gtctctgccc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgag 1380
cccacggctc ccccgacggg ctgccccacc ggacccccca ctgtccacct ctcagagcgc 1440
cccacagctg gccccacagg tccccctca gctggcccca caggtcccc cactgctggc 1500
ccttctacgg ccaactactg gcctttgagt ccggtggacg atgctgcaa cgtgaacatc 1560
ttcgacgcca tcgaggagat tgggaaccag ctgtatttgt tcaaggatgg gaagtactgg 1620
35 cgattctctg agggcagggg gagccggccg caggggccct tccttatcgc cgacaagtgg 1680
cccgcgctgc cccgcaagct ggactcgggtc tttgaggagc ggtctccaa gaagcttttc 1740
ttcttctctg ggcgccaggt gtgggtgtac acaggcgctg cgggtgctggg cccgagggct 1800
ctggacaagc tgggcctggg agccgacgtg cccaggtga ccggggccct ccgagtggc 1860
agggggaaga tgctgtgtt cagcgggcgg gcctctgga ggttcgacgt gaaggcgag 1920
40 atggtggatc cccggagcgc cagcgaggtg gaccggatgt tccccggggt gcctttggac 1980
acgcacgacg tcttcagta ccgagagaaa gcctatttct gccaggaccg cttctactgg 2040
cgcgtgagtt cccggagtga gttgaaccag gtggaccaag tgggctacgt gacctatgac 2100
atcctgcagt gccctgagga ctag 2124

45

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

55

<400> 111

atggctgacg ttttccccgg caacgactcc acggcgtctc aggacgtggc caaccgcttc 60
gcccgcacaag gggcgctgag gcagaagaac gtgcacgagg tgaaggacca caaatctatc 120
gcgcgcttct tcaagcagcc caccttctgc agccactgca ccgacttcat ctgggggttt 180
60 gggaaacaag gcttcagtg ccaagtttgc tgttttggg tccacaagag gtgccatgaa 240
tttgttactt tttctgttcc ggggtgctgg aagggacccg acactgatga cccaggagc 300
aagcacaagt tcaaaatcca cacttacgga agccccacct tctgcgatca ctgtgggtca 360
ctgctctatg gacttatcca tcaagggatg aaatgtgaca cctgcgatat gaacgttcac 420

	aagcaatg	tcataaat	ccccagc	ctctgga	atcacact	gaagaggg	480
	cggaattt	taaaaggt	ggttgct	gataatg	atgtcac	acgagat	540
	aaaaatc	tccctat	ggaacgg	ctttcag	atgtgtg	gctgaa	600
5	attcctg	ccaaga	aatga	aaagcaa	aaaaccaa	ccatccg	660
	ccgcagt	ggaatgc	ctt	tacattc	aaatg	cagacaa	720
	tctgtag	aaatg	ggaatgc	aaagga	acttc	atccctt	780
	tttggag	ttt	cgagctg	gaagatg	gccagt	ggtaca	840
	gaagaag	gtg	agtacta	aaatg	acgagga	aaacatg	900
	ctcaggc	gaa	aaatg	agccaa	ggccctg	gcaacaa	960
10	tctgaag	gaa	aaatg	ttcca	aaatg	cttga	1020
	ttcctca	tggtg	gaa	ggggag	ttt	gaaag	1080
	acagaag	aat	caaa	aatc	tggtg	gattc	1140
	gtggagt	gca	ccatg	gtag	ttg	ccctg	1200
	acgcagt	gca	actc	ctg	ccagac	gtag	1260
15	aacggtg	ggg	acctc	atg	ccacatt	caagta	1320
	gtattct	atg	ggc	agag	ttccat	cgga	1380
	tatagg	atc	tgaa	gttag	taacg	tcag	1440
	gactttg	gga	tg	gcaag	ga	acacat	1500
	actccag	att	atatc	gccc	agagata	atc	1560
20	tggtggg	cct	atggc	gtc	gtt	gtatg	1620
	gaagatg	aa	acgag	ctatt	tcagt	ctatc	1680
	ttgtcca	agg	gtgtt	tc	atctg	caaa	1740
	ctgggct	gtg	ggc	ctg	ggag	aggg	1800
	gactggg	aaa	aa	ctg	gagaa	cagg	1860
25	aaaggag	cag	aga	actt	gaa	caagt	1920
	gatcag	ctg	gt	attg	ctaa	catag	1980
	ccccagt	ttt	tg	caccc	cat	ttacag	2040
							2099
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
	<400> 112						
40	atggctg	acc	cggtg	cg	ggc	cg	60
	gcccgc	aaag	gcgc	cc	tc	gc	120
	gcccgt	ttct	tcaag	cag	cc	ctt	180
	gggaag	cagg	gattc	cc	ag	ttt	240
	tttgtc	acat	tctct	gccc	tg	gc	300
45	aaacaca	agt	ttaag	atcca	cacg	tact	360
	ctgctg	tatg	gactc	atcca	ccagg	ggatg	420
	aagcgt	g	tgatg	aatgt	tccc	agc	480
	cgcatc	taca	tccag	gccc	catc	gacag	540
	aaaaac	cttg	tacct	atgga	cccc	aatgg	600
50	attccc	gatc	ccaaa	agtga	gagca	aaac	660
	cctgag	tgga	atgag	acatt	tagatt	ttcag	720
	tcagta	gaga	tttgg	attg	ggatt	tgacc	780
	tttggg	attt	ctgaa	cttca	gtg	cctgt	840
	gagga	aggc	agtac	ttcaa	tg	gcctg	900
55	ctgccc	gaga	aat	ttgag	ggcca	agatc	960
	acgacca	aca	ctgtc	ctcaa	atttg	acaac	1020
	gatttta	act	tccta	atggt	gctgg	ggaaa	1080
	cgaaa	aggca	cagat	gagct	ctatg	ctgtg	1140
	gatgat	gacg	tggag	tgac	tatgg	tgagg	1200
60	ccctt	ctg	gaa	ctcca	ctc	ctgtc	1260
	gagtac	gtga	atggg	ggcga	cctca	tgtat	1320
	ccccat	gctg	tattt	tacgc	tgca	aaatt	1380

5 ggcattcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
 aagattgccg attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
 ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
 tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
 tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagcctat 1680
 cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacacca 1740
 ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
 cggtatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
 gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
 10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
 tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

<210> 113
 15 <211> 2031
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 20 <302> PKC delta
 <310> NM006254

<400> 113
 25 atggcgccgt tcctgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
 gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
 gggaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtgggaagtc gacgttcgat 180
 gccacatct atgaggggagc cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
 gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcggtg ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
 aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
 30 ttctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
 acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaacctagag 480
 tttatcgcca ccttcttttg gcaaccaccc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
 ggccccaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
 atcgacaaga tcatcggcag atgcactggc accgcggcca acagccggga cactatattc 660
 35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
 cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tggatgaagca gggattaaag 780
 tgtgaagact cgggcagtaa tgtgcacct aaatgccggg agaaggtggc caacctctgc 840
 ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcaccagag agcctcccg 900
 agatcagact cagcctctc agagcctgtt gggatatatc agggtttoga gaagaagacc 960
 40 ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcac ttccacaagg tcctgggcaa aggcagcttc 1080
 ggggaaggtg tgcttgga gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
 aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtga ccatgggtga gaagcgggtg 1200
 ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc accacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
 45 gaccacctgt tctttgtgat ggagttctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
 gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
 ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
 ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500
 ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc accctgact atatcgcccc tgagatccta 1560
 50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtgtctt tcggggtcct tctgtacgag 1620
 atgtcattg gccagtcctc cttccatggg gatgatgagg atgaactctt cgagtcctac 1680
 cgtgtggaca cgccacatta tccccgctgg atcaaccaag agtccaagga catcctggag 1740
 aagctctttg aaagggaaac ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800
 cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttga gccaccttc 1860
 55 aggcccaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
 aaggcgccg tctctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980
 gctggcttct cctttgtgaa ccccaaattc gacacactc tggaaagattg a 2031

60 <210> 114
 <211> 2049
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

10 atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tattttgagg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
gggctgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120
ctggaccctt atctgacggt gagcgtggac cagggtgcgc tgggcccagac cagcaccag 180
cagaagacca acaaacccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
cacctcgagt tggcgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcggcagc accggcgctt cggacacctt cgagggttgg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggttaata cccttaccgg gagtttcact 420
15 gaagctactc tccagagaga ccgatcttcc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggct 480
atgcgaaggg gagtccacca gatcaatgga cacaagtcca tggccacgta tctgaggcag 540
cccactactc gctctcactg cagggagttt atctggggag tgtttgggaa acaggggtat 600
cagtgcgaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgtgcc atcatctaata tgttacagcc 660
20 tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780
tgtggctcac tgctctgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttgatgtcca agcgaacgtg gcccttaact gtggggtaaa tgcgggtgaa 900
cttgccaaga cctggcagg gatgggtctc caaccgggaa atattttctcc aacctcgaaa 960
25 ctctgttcca gatcgacct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
attgggggta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtggtg 1080
gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggatcctgtc tctggcccg c aatcaccctt tcctcactca gttgttctgc 1260
30 tgctttcaga cccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg ggggtgacttg 1320
atgttccaca ttcagaagtc tcgtcgtttt gatgaagcac gagctcgtct ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
ctggacaatg tcctgttgga ccacgagggg cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcagccc agactatata 1560
35 gctccagaga tcctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactgggt ggcaatgggc 1620
gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aacccccacca tgcgcttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgccat ctgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
40 ctgaaccatc gccaaataga accgcctttc agaccagaa tcaaatccc agaatgtgc 1920
agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgagga 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

55 atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggctct aaagaaggac 60
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
gcacggaaac accgtacct tacccaactc tactgctgct tccagaccaa ggaccgcctc 180
tttttcgtca tggaaatatg aaatgggtga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccca 240
aaattcgacg agcctcgctt acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggtcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggttct gaatgggtgtg 420
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagttg 480

	gagtagtggcc	cctctcggtgga	ctggtggggcc	ctgggggtgac	tgatgtacga	gatgatggct	540
	ggacagcctc	cctttgaggc	cgacaatgag	gacgacctat	ttgagtcctat	cctccatgac	600
	gacgtgctgt	accaggtctg	gctcagcaag	gaggctgtca	gcatcttgaa	agctttcatg	660
	acgaagaatc	cccacaagcg	cctgggctgt	gtggcatcgc	agaatggcga	ggacgccatc	720
5	aagcagcacc	cattcttcaa	agagattgac	tgggtgctcc	tggagcagaa	gaagatcaag	780
	ccacccttca	aaccacgcac	taaaaccaa	agagacgtca	ataattttga	ccaagacttt	840
	acccgggaag	agccggtact	cacccttgtg	gacgaagcaa	ttgtaaagca	gatcaaccag	900
	gaggaattca	aaggttttctc	ctactttggt	gaagacctga	tgccctga		948
10	<210> 116						
	<211> 1764						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> PKC iota						
	<310> NM002740						
20	<400> 116						
	atgtcccaca	cggtcgcagg	cggcggcagc	ggggaccatt	cccaccaggt	cggggtgaaa	60
	gcctactacc	gcggggatat	catgataaca	cattttgaac	cttccatctc	ctttgagggc	120
	ctttgcaatg	aggttcgaga	catgtgttct	tttgacaacg	aacagctctt	caccatgaaa	180
	tggatagatg	aggaaggaga	cccgtgtaca	gtatcatctc	agttggagtt	agaagaagcc	240
25	tttagacttt	atgagctaaa	caaggattct	gaactcttga	ttcatgtggt	cccttgtgta	300
	ccagaacgct	ctgggatgcc	ttgtccagga	gaagataaat	ccatctaccg	tagagggtga	360
	cgccgctgga	gaaagcttta	ttgtgccaat	ggccacactt	tccaagccaa	gcgtttcaac	420
	aggcgtgctc	actgtgccat	ctgcacagac	cgaatatggg	gacttggacg	ccaaggatat	480
	aagtgcacat	actgcaaact	cttggttcat	aagaagtgcc	ataaactcgt	cacaattgaa	540
30	tgtggggcgc	attctttgcc	acaggaacca	gtgatgcccc	tggatcagtc	atccatgcat	600
	tctgaccatg	cacagacagt	aattccatat	aatccttcaa	gtcatgagag	tttggatcaa	660
	gttgggtgaag	aaaaagaggc	aatgaacacc	agggaaagtg	gcaaagcttc	atccagtcta	720
	gggtcttcagg	attttgattt	gctccgggta	ataggaagag	gaagtatatgc	caaagtactg	780
	ttgggttcgat	taaaaaaaaa	agatcgtatt	tatgcaatga	aagttgtgaa	aaaagagctt	840
35	gttaatgatg	atgaggatat	tgattgggta	cagacagaga	agcatgtggt	tgagcaggca	900
	ttcaatcctc	ctttccttgt	tgggtgcac	tcttgctttc	agacagaaa	cagattgttc	960
	tttgttatag	agtatgtaaa	tggaggagac	ctaattgtttc	atatgcagcg	acaaaagaaa	1020
	cttcctgaag	aacatgccag	attttactct	gcagaaatca	gtctagcatt	aaattatctt	1080
	catgagcgag	ggataattta	tagagatttg	aaactggaca	atgtattact	ggactctgaa	1140
40	ggccacatta	aactcactga	ctacggcatg	tgtaaaggaag	gattacggcc	aggagataca	1200
	accagcactt	tctgtgggtac	tcctaattac	attgtctctg	aaattttaag	aggagaagat	1260
	tatgggtttca	gtgttgactg	gtgggtcttt	ggagtgtctca	tgtttgagat	gatggcagga	1320
	agggtctccat	ttgatattgt	tgggagctcc	gataaccctg	accagaacac	agaggattat	1380
	ctcttccaag	ttattttgga	aaaacaaatt	cgcataccac	gttctctgtc	tgtaaaagct	1440
45	gcaagtgttc	tgaagagttt	tcttaataag	gaccctaagg	aacgattggg	ttgtcatcct	1500
	caaacaggat	ttgctgatat	tcagggacac	ccgttctctc	gaaattgtga	ttgggatatg	1560
	atggagcaaaa	aacagggtggt	acctcccttt	aaaccaaata	tttctgggga	atttggtttg	1620
	gacaactttg	attctcagtt	tactaatgaa	cctgtccagc	tcactccaga	tgacgatgac	1680
	attgtgagga	agattgatca	gtctgaattt	gaaggttttg	agtatatcaa	tcctcttttg	1740
50	atgtctgcag	aagaatgtgt	ctga				1764
	<210> 117						
	<211> 2451						
55	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> PKC mu						
60	<310> XM007234						
	<400> 117						

5 atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
 gtgaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggg gatcttattg aagtgggtctt gtcagcttcc 120
 gccacctttg aagactttca gattcgtccc cacgctctct ttgttcattc atacagagct 180
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtctttaa 240
 tgtgaagggg gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300
 agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtttccctca ctgggggtcag caccatccgc 360
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc ccttctgca aaaatcacca 420
 tcagagtctg ttattggctg agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgcattccac 540
 10 tcctacaccc ggccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600
 cagggcttgc agtgcaaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660
 ccaacaact gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720
 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
 atggatgata tggagaagc aatgggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840
 15 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgcca cagaaccatc 900
 agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960
 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020
 acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
 20 gtaaaaaactt cagctttaat tctaatggg gccaatctc attgtttcga aatcactacg 1200
 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaat gtggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttgggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320
 cagcatgccc ttatgccgt cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaattgcc agattcaaga aatgtggac 1440
 25 atcagcacag tatatcagat ttttctctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaaat 1500
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560
 ttacgatttc caacaaaaa agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620
 cttcatcacc ctgggtgtgt aaatttggag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680
 30 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1740
 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcccagc 1800
 cttcatttta aaaatatcgt tcactgtgac ctcaaaccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860
 gctgatcctt ttctcaggt gaaactttgt gatttttggt ttgcccggat cattggagag 1920
 aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
 35 aacaagggct acaatcgctc tctagacatg tggctgtgtg ggtcatcat ctatgtaagc 2040
 ctaagcggca cattcccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaaat tcagaatgca 2100
 gctttcatgt atccacaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttacc 2160
 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaag cgctacagtg tggataagac cttgagccac 2220
 ccttggctac aggactatca gacctggtta gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280
 40 gagegctaca tcacccatga aagtgtgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340
 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400
 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggg gagcgtgtca gcacccatg a 2451

45 <210> 118
 <211> 2673
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> PKC nu
 <310> NM005813

55 <400> 118
 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60
 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtccaaaga cgggactctc tgcccagctc 120
 tctaattgaa gcttcagctg accatcactc accaactcca gaggctcagt gcatacagtt 180
 tcatttctac tgcaaatggg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaaagt tccagagtgt 300
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcagaaaac 360
 60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480
 tcttacaag ctctacttt ctgtgattac tgtgggtaga tgctgtggg attggtacgt 540

caaggactga aatgtgaagg ctgtggatta aattaccata aacgatgtgc cttcaagatt 600
 ccaaataact gtagtggagt aagaaagaga cgtctgtcaa atgtatcttt accaggaccc 660
 ggcctctcag ttccaagacc cctacagcct gaatatgtag cccttcccag tgaagagtca 720
 catgtccacc aggaaccaag taagagaatt ccttcttggg gtggctgccc aatctggatg 780
 5 gaaaagatgg taatgtgcag agtgaaagtt ccacacacat ttgctgttca ctcttacacc 840
 cgtcccacga tatgtcagta ctgcaagcgg ttactgaaag gcctctttcg ccaagggaatg 900
 cagtgtaaag attgcaaatt caactgccat aaacgctgtg catcaaaagt accaagagac 960
 tgccttggag aggttacttt caatggagaa ccttccagtc tgggaacaga tacagatata 1020
 ccaatggata ttgacaataa tgacataaat agtgatagta gtcgggggtt ggatgacaca 1080
 10 gaagagccat cccccaga agataagatg ttcttcttgg atccatctga tctcgatgtg 1140
 gaaagagatg aagaagccgt taaaacaatc agtccatcaa caagcaataa tattccgcta 1200
 atgagggttg tacaatccat caagcacaca aagaggaaga gcagcacaat ggtgaaggaa 1260
 ggggtggatg tccattacac cagcagggat aacctgagaa agaggcatta ttggagactt 1320
 gacagcaaat gtctaacatt atttcagaat gaatctggat caaagtatta taaggaaatt 1380
 15 ccactttcag aaattctccg catatcttca ccacgagatt tcacaaacat ttcacaaggc 1440
 agcaatccac actgttttga aatcattact gatactatgg tatacttctg tgggtgagaa 1500
 aatggggaca gctctcataa tcctgttctt gctgccactg gagttggact tgatgtagca 1560
 cagagctggg aaaaagcaat tcgccaagcc ctcatgcctg ttactcctca agcaagtgtt 1620
 tgcacttctc cagggcaagg gaaagatcac aaagatttgt ctacaagtat ctctgtatct 1680
 20 aattgtcaga ttcaggagaa tgtggatc agtactgttt accagatctt tgcagatgag 1740
 gtgcttgggt caggccagtt tggcatcgtt tatggaggaa aacatagaaa gactgggagg 1800
 gatgtggcta ttaaagtta tgaataagat agattcccca caaaacaaga aagtaaacct 1860
 cgtaatgaag tggctatttt acagaatttg caccatcctg ggattgtaaa cctggaatgt 1920
 atgtttgaaa cccagaaacg agtctttgta gtaatggaaa agctgcatgg agatatgttg 1980
 25 gaaatgattc tatccagtga gaaaagtcgg cttccagaac gaattactaa attcatggct 2040
 acacagatac ttgttgcttt gaggaatctg cattttaaga atattgtgca ctgtgattta 2100
 aagccagaaa atgtgctgct tgcacagca gagccatttc ctcaggtgaa gctgtgtgac 2160
 tttggatttg cagcatcat tggtgaaaag tcattcagga gatctgtggt aggaactcca 2220
 gcatacttag cccctgaagt tctccggagc aaagggtaca accgttccct agatatgtgg 2280
 30 tcagtgggag ttatcatcta tgtgagcctc agtggcacat ttctttttaa tgaggatgaa 2340
 gatataaatg accaaatcca aaatgctgca tttatgtacc caccaaacc atggagagaa 2400
 atttctgggt aagcaattga tctgataaac aatctgcttc aagtgaagat gagaaaacgt 2460
 tacagtgttg acaaactctc tagtcatccc tggctacagg actatcagac ttggcttgac 2520
 cttagagaat ttgaaactcg cattggagaa cgttacatta cacatgaaag tgatgatgct 2580
 35 cgctgggaaa tacatgcata cacacataac cttgtatacc caaagcactt cattatggct 2640
 cctaattccag atgatatgga agaagatcct taa 2673

<210> 119
 40 <211> 2121
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 45 <302> PKC tau
 <310> NM006257

<400> 119
 atgtcgccat ttcttcggat tggcttgtcc aactttgact gcgggtcctg ccagtottgt 60
 50 cagggcgagg ctgttaaccc ttactgtgct gtgctcgtca aagagtatgt cgaatcagag 120
 aacgggcaga tgtatatcca gaaaaagcct accatgtacc caccctggga cagcactttt 180
 gatgccata tcaacaaggg aagagtcagc cagatcattg tgaaaggcaa aaacgtggac 240
 ctcactctctg aaaccaccgt ggagctctac tcgctggctg agaggtgcag gaagaacaac 300
 gggaagacag aaatatggtt agagctgaaa cctcaaggcc gaatgctaag gaatgcaaga 360
 55 tactttcttg aaatgagtga cacaaggac atgaatgaat ttgagacgga aggtctcttt 420
 gctttgcatc agcgcggggg tgccatcaag caggcaagg tccaccacgt caagtgccac 480
 gagttcactg ccaccttctt cccacagccc acattttgct ctgtctgcca cgagtttgtc 540
 tggggcctga acaaacaggc ctaccagtgc cgacaatgca atgcagcaat tcacaagaag 600
 tgtattgata aagttatagc aaagtgcaca ggatcagcta tcaatagccg agaaaccatg 660
 60 ttccacaagg agagattcaa aattgacatg ccacacagat ttaaagtcta caattacaag 720
 agcccagcct tctgtgaaca ctgtgggacc ctgctgtggg gactggcacg gcaaggactc 780
 aagtgtgatg catgtggcat gaatgtgcat catagatgcc agacaaagggt ggccaacctt 840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccgggtga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
5	cctcagggca	tttcctggga	gtctccgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgcaca	aaatgttggg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttctg	aataaaggcc	ttaaagaaag	atgtgggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttctttcct	tggcctggga	gcattccgtt	1320
10	ctgacgcaca	tggtttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagttcga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggctctgcag	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttg	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
15	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtg	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
	gactgggtgt	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttcactctc	atccgcatgg	acaatccctt	ttaccacagg	1800
	tggctggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
20	gaacttgaac	ggaaggagat	tgaccaccgc	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
	tgcagcaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttcttcat	gaacccccgg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgccg	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgaccc	ttgcacgggt	tcctcccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
40	cgctggcccc	gtcagtgacg	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctt	300
	gagcagcctg	gcctgccatg	tccgggagaa	gacaaatcta	tctaccgccc	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgatcaact	gcaaactgct	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgctcc	gctgacctgc	540
45	aggaagcata	tggtattctg	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
	gacgcogacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcctc	atcccggaa	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcgggcgc	780
	gggagctacg	ccaagggtct	cctgggtgcg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
50	aaagtgggtg	agaaagagct	ggtgcattgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
	aagcacgtgt	ttgagcaggc	atccagcaac	cccttcctgg	tcggattaca	ctcctgtctc	960
	cagacgacaa	gtcgggtgtt	cctgggtcatt	gagtacgtca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatcgccc	tcaacttctt	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
55	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgcccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggcgct	gggagtcctc	1320
	atgtttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccggacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgate	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
60	ctgtccgtca	aagcctccca	tgtttttaaa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaagagagg	1500
	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttccgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccgt	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376

<400> 121
15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgctt tgctgctcta cctccaccat 60
gccaaagtgg cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
atgcatgctg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcgcatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaatggt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cgggtga 576

25

30 <210> 122
<211> 624
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> VEGF B
<310> NM003377

35 <400> 122
atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
gccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120
gtgtatactc gcgtacctg ccagccccgg gaggtggtgg tgcccttgac tgtggagctc 180
40 atgggcaccg tggccaaaca gctggtgccc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtggtggc 240
tgctgcccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggatgcag 300
atcctcatga tccggtaccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcgtgta agccagacag ggctgccact 420
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gccccaggcc cctctgcccc cgctgcaccc 540
agcaccacca gcgcctgac ccccgacct gccgcgccc ctgccgacgc cgcagcttcc 600
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429

<400> 123
60 atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgctgc gctgetcccc 60
ggctctcgcg aggcgcccgc cgccgcccgc gccttcagat ccggactcga cctctcggac 120
gcggagcccc acgcggggcg gggcacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

5 cggtctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240
 tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
 tcaaggacag aagagactat aaaatttctg gcagcacatt ataatacaga gatcttga 360
 agtattgata atgagtggag aaagactcaa tgcattgccac gggagggtgtg tatagatgtg 420
 10 ggggaaggagt ttggagtcgc gacaaacacc ttctttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
 agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgc tgaacaccag cagcagctac 540
 ctcagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctctc aaggcccaa accagtaca 600
 atcagttttg ccaatcacac ttcttgccga tgcattgtca aactggatgt ttacagacaa 660
 gttcattcca ttattagacg ttccctgccca gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720
 15 aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
 gattttatgt tttcctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840
 ggaccaaaca aggagctgga tgaagagacc tgcagtgtg tctgcagagc ggggcttcgg 900
 cctgccagct gtggaccca caaagaacta gacagaact catgccagtg tgtctgtaaa 960
 acaaaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaaa cacatgccag 1020
 20 tgtgtatgta aaagaactcg cccagaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgctgt 1080
 gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagttcca ccaccaaaca 1140
 tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg cttgtgagcc aggtatttca 1200
 tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260

 <210> 124
 <211> 1074
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 25
 <300>
 <302> VEGF D
 <310> AJ000185
 30
 <400> 124
 atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60
 ctggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120
 gaacgatctg aacagcagat cagggtctgt tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180
 35 cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggttgaggc tcaaaagtgt taccagtatg 240
 gactctcgct cagcatccca tgggtccact aggtttgctg caactttcta tgacattgaa 300
 acactaaaag ttatagatga agaattggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360
 gtggagggtg ccagtgaagt ggggaagagt accaacacat tcttcaagcc cccttgtgtg 420
 aacgtgttcc gatgtgtgtg ctgttgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480
 40 acctcgtaca tttccaaaca gctctttgag atatcagtgc ctttgacatc agtacctgaa 540
 ttagtgcctg ttaaagttgc caatcatata ggttgtaagt gcttgccaac agcccccgcc 600
 catccatact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660
 tccaagaaac tctgtcctat tgacatgcta tgggatagca acaaatgtaa atgtgttttg 720
 caggaggaaa atccacttgc tggaaacagaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780
 45 tgtggggccac acatgatgtt tgacgaagat cgttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840
 cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagttgct ttgagtgtgaa agaaagtctg 900
 gagacctgct gccagaagca caagctattt caccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960
 tgccccttcc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaaa gcattgccgc 1020
 tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg cccacagcc gaaagaatcc ttga 1074
 50
 <210> 125
 <211> 1314
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 55
 <300>
 <302> E2F
 <310> M96577
 60
 <400> 125
 atggccttgg ccggggcccc tgcggggcgc ccatgcgcgc cggcgtgtga ggccctgtct 60
 ggggcccggc cgctgcggct gctcgactcc tgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120

```

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcccggc ccgcccggg cccctgcgac 180
cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgcccggc ccacaccag tgcgccggg 240
cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggtgggacc tggaaactga ccatcagtac 300
ctggccgaga gcagtgggccc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
5 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tctactgaatc tgaccacca ggccttcctg 420
gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actggggtgc cgaggtgctg 480
aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcag ccagtcatt 540
gccaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgtcggc 600
ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
cagcgccctg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgccctgag 900
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
15 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
tccctcacca cagatcccag ccagtcctta ctacgcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
cggatgggca gcctgcgggc tcccgtaggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcgccc 1140
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tcctccctga ggagttcatc 1200
agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccctggattt ctga 1314

```

```

<210> 126
<211> 166
25 <212> DNA
    <213> Human papillomavirus

```

```

<300>
<302> EBER-1
30 <310> Jo2078

```

```

<400> 126
ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccacccg 60
tcccgggtac aagtcccggg tggtagggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
35 tttctgccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

```

```

<210> 127
<211> 172
40 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

<300>
<302> EBER-2
45 <310> J02078

```

```

<400> 127
ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
cccagggtca agtcccggg gaggagaaga gaggttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
50 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

```

```

<210> 128
<211> 651
55 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

<300>
<302> NS2
60 <310> AJ238799

```

```

<400> 128

```

atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggtct gatactcttg 60
 accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctagggtca tatggtggtt acaatatttt 120
 atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc cctcaacgt tcgggggggc 180
 5 cgcgatgccg tcactctcct cagtgcgcg atccaccag agctaattct taccatcacc 240
 aaaatcttgc tcgccatact cggctccactc atggtgctcc aggttggtat aaccaaagt 300
 ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaaggttgct 360
 gggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
 tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
 10 gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
 accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgccgtct ccgccgcag ggggaggag 600
 atacatctgg gaccggcaga cagccttga gggcagggtt ggcgactcct c 651

<210> 129
 15 <211> 161
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 20 <302> NS4A
 <310> AJ238799

<400> 129
 25 gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
 gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccgaaa gccggccatc attcccgaca 120
 gggaaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagt c 161

<210> 130
 30 <211> 783
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 35 <302> NS4B
 <310> AJ238799

<400> 130
 40 gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
 gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtgggtgaa 120
 tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
 atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
 gcattcacag cctctatcac cagcccgctc accacccaac ataccctcct gtttaacatc 300
 45 ctggggggat ggggtggccgc ccaacttgct cctoccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
 gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaaggtgct tgtggatatt 420
 ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggt catgagcggc 480
 gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
 ctagtctgct gggtcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
 50 gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
 acgcactatg tgctgagag cgacgtgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
 accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
 tgc 783

55 <210> 131
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

60 <300>
 <302> NS5A
 <310> AJ238799

<400> 131
tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgtgac tgatttcaag 60
acctggctcc agtccaagct cctgccgcga ttgccgggag tccccctctt ctcatgtcaa 120
5 cgtgggtaca agggagctctg gcggggcgac ggcatcatgc aaaccacctg cccatgtgga 180
gcacagatca ccggacatgt gaaaaacggt tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
agtaacacgt ggcatggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacggcc 300
tccccggcgc caaattattc tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360
gttacgcggg tgggggattt cactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420
10 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atggggtgag gttgcacagg 480
tacgtcccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggagggtca cattcctggt cgggctcaat 540
caatacctgg ttgggtcaca gctcccattg gagcccgaa cggacgtagc agtgctcact 600
tccatgtctc ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720
15 gcaacatgca ctaccogtca tgactccccg gacgctgacc tcatcgaggc caacctcctg 780
tggcggcgagg agatggggcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840
ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaaagtac cgttccggcg 900
gagatcctgc ggagggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccatatgggc acgccggag 960
tacaaccctc cactgttaga gtcttgaag gacccggact acgtccctcc agtggtacac 1020
20 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggcccct ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
tccgacgacg cgcgacgggg atccgacgtt gactcgtact cctccatgcc ccccttgag 1260
ggggagccgg gggatcccga tctcagcgac ggggtcttgg ctaccgtaag cgaggaggct 1320
25 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132
<211> 1772
30 <212> DNA
<213> Hepatitis C virus

<300>
<302> NS5B
35 <310> AJ238799

<400> 132
tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
ctgcccatac atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgtctaca 120
40 acatctcgca gcgcaagcct gcggcagaag aagggtcacct ttgacagact gcaggtcctg 180
gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300
tttggctatg gggcaaaagga cgtccggaac ctatccagca aggcgttaa ccacatccgc 360
tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacaccaa ttgacaccac catcatggca 420
45 aaaaatgagg ttttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttacc 480
gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtgtctcc 540
accctccctc aggcctgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
gtcgagttcc tgggtgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcataatgc 660
accgctgtt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
50 caatgtttgt acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgtcac agagcggctt 780
tacatcgggg gcccccctgac taattctaaa ggcgagaact gcggctatcg ccggtgcgc 840
gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggcggct 900
gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgagg agacgacct 960
gtcggtatct gtgaaagcgc ggggacgagg cgagcctacg ggccttcacg 1020
55 gaggtatga ctagatactc tgccccccct ggggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080
gagttgataa catcatgtc ctccaatgtg tcagtcgcgc acgatgcac tgggaaaagg 1140
gtgtactatc tcacccgtga cccaccacc ccccttgccg gggctgcgtg ggagacagct 1200
agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgatgcgcc cacttctgtg 1260
gcaaggatga tctgatgac tcattctctc tagctcagga acaacttgaa 1320
60 aaagccctag attgtcagat ctacggggcc tggtactcca ttgagccact tgacctacct 1380
cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccaggt 1440
gagatcaata ggggtggcttc atgcctcagg aaacttgggg taccgcccct gcgagctctg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccg 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcggtgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 5 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg tggttcattg ggtgcctact cctactttct 1740
 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgcctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcac atcactagcc 60
 20 tcacaggccg ggacaggaac caggtcgagg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120
 aatcttttct ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttggaac tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgccggccca aagggcccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgctcg ctggcaagcg cccccgggg cggttccctt gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcggaact ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccggtgcgc cggcgggcg 360
 acagcagggg ggtgcttgct tccccaggc ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgcaccc 480
 gagggggtgc gaaggcggtg gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggg 540
 ccccggtctt cacggacaac tcgtcccctc cgcccgtagc gcagacattc cagggtggcc 600
 atctacacgc ccctactggt agcggaaga gactaagggt gccggctgcg tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttgct ctgaaccggt ccgtcgccgc caccctaggt ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgccgacggg ggttgctctg 840
 ggggcgcccta tgacatcata atatgtgatg agtgccactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcacatc cacagtcctg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgctac gctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggga cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcacca gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cggggtgtca cgctcgagc 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tctcgggttc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cacgcccgc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 gggtgcccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggccacccc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccaggg ctcaggctcc acctccatcg tgggaccaa 1740
 tgtggaagtg tctcatagcg cttaaagccta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacaccc cataaccaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgta cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

60 <400> 134
 atgaagaaga cacaacttg gattctcact tgcatttata ttcagctgct cctattta 60

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaatct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
 atggatgttt tgccaagtca ttgttgata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgata ttctggacaa gttttcaaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
 5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
 tttagaattt ttaatatgac cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 aaaccattta tgttaccccc tgttgagacc agtccctta ggaatgacag cagttagcag 600
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttggag ccttatactg gaagaagaga 720
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

25 <400> 135
 atgggtccctt cggctggaca gctcgccttg ttctgctctg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60
 caggccttgg agaacagcac gtccccgttg agtgacagacc cgcccggtggc tgcagcagtg 120
 gtgtcccat ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaactgc 180
 aggttttttg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240
 30 cgctgtgagc atgctggacct cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tgggtgtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgtcg 360
 atacactgct gccagggtccg aaaacactgt gagtgggtgc gggccctcat ctgccggcac 420
 gagaagccca gcgcctcctt gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480
 tga 483

35 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

45 <400> 136
 atgagccctt gcgggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
 tggaaattcc cgcggaccgg gctgcccatt ggagccagtg ccctctgtgt cgtgggtcctc 120
 tgttggtctt acatcttccc cgtctaccgg ctgccaacg agaaagagat cgtgcagggg 180
 50 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240
 caaatggaag actgctgcca ccctgcccatt ctctttgcta tgactaaaat gaattcccc 300
 atggggaaga gcatgtggtg tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcggtg 420
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
 55 tttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttgatcc 540
 aaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaacctctg 600
 tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccactcttga ggggttatta tacactgtca 720
 gatgttggtg ccaatcaaac agtgctgttt gccaaaccca actttctgcg tagcattgga 780
 60 aagttcttga aaagtagagg aatccatgcc aagcgcctgt ccacaggact ttttctggtg 840
 agcgcagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

ttccatgccca tgccccgagga atttctccaa ctctgggtatc ttcataaaat cgggtgcactg 1020
agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcaactccagc ccacttccta g 1071

- 5 <210> 137
<211> 744
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- 10 <300>
<302> FGF14
<310> NM004115
- 15 <400> 137
atggccgcg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
aacggcaacc tgggtgatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgagg 180
ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgaacca gggtatattg caggcaaggc 240
tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360
acaggggtgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
25 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaacca 720
gtcaacaaga gtaagacaac atag 744
- 30 <210> 138
<211> 1503
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus
- 35 <300>
<302> gag (HIV)
<310> NC001802
- 40 <400> 138
atgggtgcga gagcgtcagt attaaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggag 120
ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
ctggggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
acagtagcaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgagaa catccagggg 420
caaattggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
ccacaagatt taaacacccat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaattg 600
50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcattc agtgcattgca 660
gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaaaataatc cacctatccc agtaggagaa 780
atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
agcattctgg acataagaca agggacaaag gaacccttta gagactatgt agaccggttc 900
55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960
ttgttgggtc aaaatgcgaa ccagattgtt aagactatct taaaagcatt gggaccagcg 1020
gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggaggtag gaggaccggc ccataaggca 1080
agagtgttgg ctgaagcaat gagccaaagt acaaaattcag ctaccataat gatgcagaga 1140
ggcaatttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200
60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtgtgt ggaaatgtgg aaaggaagga 1260
caccaaatga aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

gagagcttca ggtctgggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
 aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcaactctttg gcaacgaccc ctcgtcacia 1500
 taa 1503

5

<210> 139
 <211> 1101
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

10

<300>
 <302> TARBP2
 <310> NM004178

15

<400> 139
 atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
 caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
 agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
 aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240
 20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
 ctggagcccg ccctggagga cagcagttct ttttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
 gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
 aggagccccc ccatggaact gcagccccct gtctccccctc agcagtctga gtgcaacccc 480
 gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
 25 acccaggagt ctgggccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
 ttcattgaga ttgggagtgg cacttccaaa aaattggcaa agcgggaatgc ggcggccaaa 660
 atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
 gatgatgacc acttctccat tgggtgtgggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
 ccagggtgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
 30 agttgctccc tgggctccct ggggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900
 ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gaggcctgag 960
 ggactctgcc agtgccctggt ggaactgtcc acccagcccg ccactgtgtg tcatggctct 1020
 gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcg gtgccctgca gtacctcaag 1080
 atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35

<210> 140
 <211> 219
 <212> DNA
 <213> Human immunodeficiency virus

40

<300>
 <302> TAT (HIV)
 <310> U44023

45

<400> 140
 atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
 gcttgtacca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccaagtttg tttcataaca 120
 aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
 50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

50

<210> 141
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

55

<220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

60

- <400> 141
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22
- 5 <210> 142
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
- 10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist
- 15 <400> 142
ucuuaacuuc uuuucgagau ggg 24
- 20 <210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
- 25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
ist
- 30 <400> 143
uauagguucc aggcucgug ua 22
- 35 <210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
- 40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
1-Gens ist
- 45 <400> 144
ccagagaagg ccgcaccugc au 22
- 50 <210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
- 55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist
- 60 <400> 145
augcaggugc ggccuucucu ggc 24
- <210> 146
<211> 21

<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

5 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

10 <400> 146
ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147
uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

40 <400> 148
ccacaugaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149
gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 150
ccacaugaag cagcacgacu u 21

<210> 151
<211> 21
<212> RNA
10 <213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die
15 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 151
gucgugcugc uucauguggu c 21

20 <210> 152
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die
30 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

<400> 152
uacagcaagc cuggaaccua uagc 24

35 <210> 153
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

45 <400> 153
acaggaugag gaucguuucg ca 22

50 <210> 154
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

60 <400> 154
ugcgaaacga uccucauccu gu 22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

<400> 155
gaugaggauc guuucgcaug a 21

15 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

25 <400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21

30 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

40 <400> 157
acaggaugag gaucguuucg caug 24

45 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

55 <400> 158
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

60 <210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcucaugu gguc 24

<210> 160
10 <211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
15 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
Proteinkinase C-Sequenz ist

<400> 160
20 cuucuccgcc ucacaccgc gcaa 24

<210> 161
<211> 22
25 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

<400> 161
35 gcagcggugu gagcgaggaga ag 22

<210> 162
<211> 21
40 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
45 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 162
aagucgugcu gcucaugug g 21

50 <210> 163
<211> 23
<212> RNA
55 <213> Künstliche Sequenz

<220>
60 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
aagucgugcu gcucaugug guc 23

5 <210> 164
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

15 <400> 164
ccacaugaag cagcacgacu 20

20 <210> 165
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

30 <400> 165
agucgugcug cuucaugugg uc 22

35 <210> 166
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

45 <400> 166
agucgugcug cuucaugugg 20

50 <210> 167
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

60 <400> 167
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

<210> 168
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaaau ucccgcgcgc au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggaaauuuua ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa

22

- 5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
- 10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist
- 15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu

24

THIS PAGE BLANK (USPTO)